

VERGLEICH VON
FERROSULFATTROPFEN
MIT HÄMINSUSPENSION
ZUR EISENPROPHYLAXE BEI
FRÜH- UND REIFGEBORENEN

Anne Marie Zehentbauer

Diss
München
1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0074

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Heinz Spiess

VERGLEICH VON FERROSULFATTROPFEN MIT HÄMINSUSPENSION
ZUR EISENPROPHYLAXE BEI FRÜH- UND REIFGEBORENEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Anne Marie Zehentbauer

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ch. Bender-Götze

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 1986

A b s t r a c t

Zehentbauer, Anne Marie

VERGLEICH VON FERROSULFATTROPFEN MIT HÄMINSUSPENSION ZUR
EISENPROPHYLAXE BEI FRÜH- UND REIFGEBORENEN

In regelmäßigen Abständen wurden bei insgesamt 83 früh- und reifgeborenen Kindern über den Zeitraum von einem Jahr die Erythrozytenindices, Serumeisen, TEBK, Transferrin und Ferritin bestimmt. Den Kindern wurden entweder Eisensulfat-Tropfen oder eine Häminsuspension verabreicht. Um die natürliche Eisenversorgung zu prüfen, wurden auch Säuglinge, die länger als 6 Monate voll gestillt wurden, als weitere Vergleichsgruppe in die Studie aufgenommen. Als Kontrollgruppe diente eine Anzahl nicht mit Eisen behandelter Kinder. Insgesamt konnten somit vier Gruppen miteinander verglichen werden, die wiederum nach Geburtsgewichtsklassen unterteilt wurden ($< 1500\text{g}$, $1500 - 2500\text{g}$, $> 2500\text{g}$).

Signifikante Unterschiede der Ferritinwerte traten nach unterschiedlicher Zeit auf (desk. P-Wert $\leq 0,05$). Die Effektivität der Fe^{2+} -Sulfat-Therapie ließ sich dabei bestätigen, nicht jedoch die der Häminsafthherapie.

Bei den Frühgeborenen (Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$) lag bereits im 4. - 5. Lebensmonat der Ferritinmittelwert auf Grund der Eisensulfat-Therapie signifikant über dem der Gruppe ohne Eisentherapie. Bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht von $1500 - 2500\text{g}$ waren die Ferritinmittelwerte der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe erst im 6. - 7. Lebensmonat signifikant höher. Die Reifgeborenen zeigten im 8. - 9. Lebensmonat unter der Fe^{2+} -Sulfat-Therapie einen signifikant höheren Ferritinmittelwert. Bei Reifgeborenen ohne Eisentherapie ergaben sich noch bis zum 6. - 7. Lebensmonat relativ

hohe Ferritinmittelwerte. Diese sanken erst im 8. - 9. Lebensmonat in den Eisenmangelbereich. Bei gestillten Kindern lag der Ferritinmittelwert auch im 10. - 12. Lebensmonat nicht im Eisenmangelbereich, sondern zeigte keinen signifikanten Unterschied zu dem von Reifgeborenen mit Fe^{2+} -Sulfat-Therapie.

Leider lagen uns keine Eisenparameter für Verlaufsbeobachtungen bei den Kindern im 2. Lebensjahr vor. Wir konnten jedoch Eisenparameter von 41 Kindern zwischen 2 und 14 Jahren, bei denen keine Anämie und kein Infekt vorlag, erhalten. Unabhängig vom Lebensalter ergab sich dabei eine große Schwankungsbreite der Ferritinwerte. Die Mittelwerte lagen jedoch deutlich über dem Eisenmangelbereich und entsprachen den in der Literatur angegebenen Daten.

Die prophylaktische Gabe von Eisen ist also bei Frühgeborenen spätestens ab 4. Lebensmonat, bei Reifgeborenen spätestens ab 8. Lebensmonat zu empfehlen. Häminsuspension erscheint zur Prophylaxe des Eisenmangels nicht geeignet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Historischer Überblick	2
1.2. Einteilung des Eisenmangels	5
1.3. Häufigkeit des Eisenmangels bei Kindern	6
1.4. Ursachen des Eisenmangels bei Reifgeborenen und Kleinkindern	7
1.5. Medikamentöse und diätetische Maßnahmen zur Be- kämpfung des Eisenmangels, sowie Nebenwirkungen der Therapie	8
1.6. Auswirkung des Eisenmangels	12
1.7. Ferritin als Parameter des Eisenstoffwechsels ..	14
2. FRAGESTELLUNG	16
2.1. Probanden	16
3. METHODIK	19
3.1. Bedingungen der Blutentnahme	19
3.2. Bestimmungsmethoden	20
3.3. Statistische Auswertung	23
4. ERGEBNISSE	24
4.1. Geburtsgewicht unter 1500g	24
4.2. Geburtsgewicht 1500 - 2500g	28
4.3. Geburtsgewicht > 2500g	31
4.4. Nebenwirkungen der Eisensubstitution und Stu- dienabbruch	33
4.5. Eisenparameter von Kindern im Alter von 2 - 14 Jahren	35
5. DISKUSSION	36
5.1. Darreichungsform der Eisentherapie	36

5.1.1. Zufuhr von zweiwertigen und dreiwertigen Eisen-	
salzen	37
5.1.2. Eisenzufuhr durch Muttermilch	40
5.2. Auswahl der Patienten	41
5.3. Eisenparameter und ihre Schwankungen	41
5.4. Höhere Eisenparameter während der Eisenthera-	
pie	44
6. ZUSAMMENFASSUNG	50
7. LITERATURVERZEICHNIS	54
8. TABELLEN	74

1. EINLEITUNG

Eisenmangel bei Säuglingen und Kleinkindern ist ein im Schrifttum häufig behandeltes Problem. Ursachen und Entwicklung des Eisenmangels sind inzwischen gut bekannt. Strittig ist noch die Frage, ob bereits Frühstadien (sog. "latenter und prälatenter Eisenmangel", s.u. 1.2.) behandlungsbedürftig sind. Außerdem ist noch immer ungeklärt, welche Auswirkungen die Eisenarmut der Gewebe auf den wachsenden Organismus hat.

Mit der Serumferritinbestimmung steht nun seit 1972 (ADDISON et al. (1)) eine Methode zur Verfügung, die auf wenig belastende Weise auch bei jungen Säuglingen präzise Rückschlüsse auf die Eisendepots erlaubt. Hiermit ist es möglich, die Effektivität einer Eisentherapie auf die Eisenreserven zu überprüfen (KALTWASSER et al. (59, 60), SIIMES et al. (105)). Es war früher auch nicht immer möglich, die Eisenmangelanämie von einer infektiös bedingten Anämie zu unterscheiden. Seit der Einführung der Serumferritinbestimmung ist eine Unterscheidung einfach, da entzündliche Prozesse mit einer normalen oder erhöhten Serumferritin-Konzentration einhergehen (SIIMES, ADDIEGO, DALLMAN (105)). Da außer der Eisenmangelanämie alle anderen Anämieformen normale oder überfüllte Eisendepots aufweisen, kann die Serumferritinbestimmung zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der Eisenmangelanämie von anderen ebenfalls mikrozytären und hypochromen Anämien ohne Eisenmangel herangezogen werden (KALTWASSER (63)). Die Serumferritinbestimmung hat bereits einen wesentlichen Platz in der

routinemäßigen Eisenstoffwechsel-Diagnostik erworben. Indikationen zur Serumferritin-Bestimmung gehen aus der folgenden Tabelle (nach KALTWASSER (63)) hervor:

Indikation zur Serumferritin-Bestimmung:

Eisenmangel:

1. Diagnose der Eisenmangelanämie
2. Diagnose des latenten Eisenmangels
3. differentialdiagnostische Abgrenzung von Anämien ohne Eisenmangel
4. Überwachung von Risikogruppen zur Aufdeckung von Eisenmangel (zum Beispiel Blutspender, Schwangere, Kleinkinder)
5. Überwachung einer oralen Eisentherapie und Bestimmung des Zeitpunktes für das Absetzen der Therapie
6. Überwachung des Eisenstatus bei Hämodialyse-Patienten

Eisenüberladung:

1. Diagnose der idiopathischen Hämochromatose und Screening von Familienmitgliedern zur Erfassung des präklinischen Stadiums der Erkrankung
2. Überwachung der Eisenmobilisationstherapie bei Eisenüberladung.

Im folgenden soll zunächst ein Überblick über die Literatur des Eisenmangels gegeben werden; anschließend erfolgt eine Darstellung der eigenen Fragestellung und der Ergebnisse, sowie eine Besprechung letzterer.

1.1. Historischer Überblick

1929 bemerkten LINTZEL et al. (67), daß während des Wachstums

die Eisenreserven des Knochenmarks, der Leber und der Milz aufgebraucht werden. 1934 erschien eine zusammenfassende Arbeit über die Bedeutung des Eisenstoffwechsels bei Säuglingen und Kleinkindern von THOENES und ASCHAFFENBURG (111). Es kam dabei zum Ausdruck, daß das Angebot und die Aufnahme von Eisen mit der Nahrung nicht für den wachsenden Organismus ausreichten. MAGNUSSON (73) bewies bereits 1935, daß er mit prophylaktischer Gabe von Ferrochlorid eine hypochrome, mikrozytäre Anämie bei Frühgeborenen verhindern konnte. ROMINGER (93) führte 1937 in seinem Aufsatz über die sekundären Anämien im Kindesalter aus, daß die Eisenmangelanämie nicht nur eine belanglose Nebenerscheinung sei, die hingenommen werden kann, sondern ihre Träger gegen Infekte etwa doppelt so anfällig seien als andere, nicht mit einer Anämie behaftete Kinder. Die physiologischen Verhältnisse hinsichtlich der Eisenaufnahme und -ausscheidung beim Kinde beschrieb JOSEPHS (55) 1939 ausführlich. ALBERS diskutierte 1941 die Möglichkeit, eine alimentäre sekundäre Eisenmangelanämie bei künstlich ernährten Säuglingen über einen Eisenzusatz zur Kuhmilch zu verhüten. Zuvor hatte man versucht, die Kuhmilch eisenreicher zu gestalten, indem man der Kuh vermehrt Eisen zuführte (2,3). SCHÄFER (102) befaßte sich 1949 umfassend mit dem Eisenstoffwechsel des frühkindlichen Organismus und wies nach, daß auch Reifgeborene im Laufe des 2. Lebensjahres in einen Eisenmangel geraten. Als Ursachen wurden u.a. das frühzeitige Abstillen genannt, wodurch die bessere Eisenutilisation verloren gehe. GORTEN, HEPNER und WORKMAN (42)

setzten die Eisenresorption zu dem jeweiligen Körpergewicht in Beziehung und fanden eine hohe Resorptionsquote bei Kleinkindern und Jugendlichen, hingegen eine niedrige Resorption während der mittleren Kindheit, wenn das Wachstum ausgewogen ist. ANDELMAN (4) kam 1951 zu dem Ergebnis, daß mit Eisen angereicherte Nahrung sich beim wachsenden Organismus positiv auf die Eisenstoffwechsel-Parameter auswirke. 1956 trat BETKE (12) für eine prophylaktische Eisengabe vor allem bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit perinatalem Blutverlust ein und sah in der Eisenverarmung des kindlichen Organismus "möglicherweise einen Kompromiß zwischen dem Erforderlichen und dem Erreichbaren." Die Eisenresorptionsrate wird u.a. von der Größe der Depots, aber auch von Nahrungsmittelzusätzen wie Ascorbinsäure, Fleisch, Fisch und Geflügel beeinflusst (MONSEN et al. (80)). In der frühen Kindheit, wenn das Eisendepot hoch ist, wird weniger Eisen resorbiert als später, wenn die Eisenlager erschöpft sind - die Eisenresorption steigt dann rapide an (GÖTZE et al. 1970 (41)). Mittlerweise existieren zahlreiche Veröffentlichungen über die Eisenverarmung, die Frage der Prophylaxe und auch über die sinnvolle Art der Eisenzufuhr, vor allem auch DALLMAN, 1980 (28), nahm ausführlich zu letzterem Thema Stellung und veröffentlichte eine Studie über die Interaktion von Nahrungsmitteln und Eisenaufnahme, sowie eine Übersicht über Eisenmangel im Säuglingsalter. Von der ACADEMY OF PEDIATRICS wurde generell eine Eisenzufuhr für alle Säuglinge empfohlen(24). Unter günstigen sozioökonomischen Bedingungen hält dagegen BURMAN (1972) (15) dies nicht für sinnvoll, da nach seiner Ansicht meistens diätetische Maßnahmen ausreichen, um die Eisenmangelanämie zu verhüten.

1.2. Einteilung des Eisenmangels

Ein Eisenmangel besteht immer dann, wenn die Eisendepots vermindert sind (SCHÄFER (104), WEIPPL (113)), weil nicht nur das Funktionseisen, sondern auch das Depoteisen aktiv am Eisenumsatz beteiligt sind (JACOBS et al. (54), MUNRO et al. (81)). Unter diesen Gesichtspunkten wurde 1967 von HEINRICH und BARTELS (44) der Eisenmangel in folgende 3 Stadien aufgeteilt:

- den prälatenten Eisenmangel ("iron depletion")
- den latenten Eisenmangel ("iron deficiency") und
- den manifesten Eisenmangel ("iron deficiency anemia").

Die den Stadien zugeteilten Kriterien und Zusammenhänge sind der Abbildung 1 (mod. nach HEINRICH (48)) zu entnehmen.

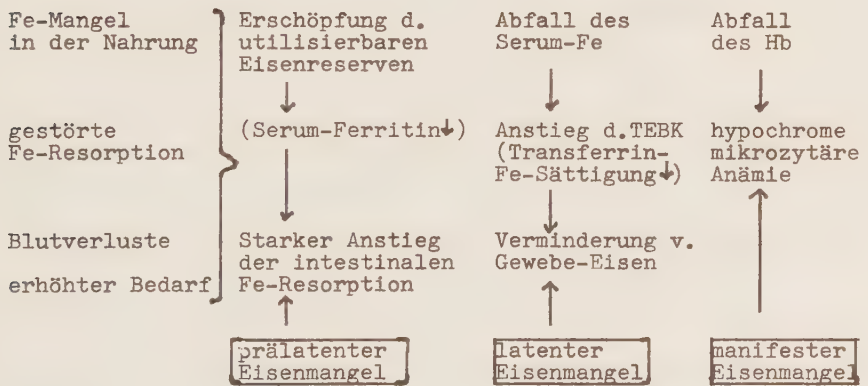


Abb. 1: Stadien des Eisenmangels

1.3. Häufigkeit des Eisenmangels bei Kindern

Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit des Eisenmangels schwanken. Sie reichen von 0% (MARNER (74)) laut einer Untersuchung bei Vorschulkindern aus Danemark bis zu 75% (NEAVE et al. (82)) bei Maori-Säuglingen aus Neuseeland.

OWEN und Mitarbeiter (87) unterteilten in ihrer Studie über die Anämie-Häufigkeit bei Kindern von 1 - 6 Jahren nach 4 sozioökonomischen Klassen und zusätzlich nach Altersgruppen. Insgesamt wurden 2139 Kinder in der Studie erfaßt. Abhängig vom Alter und der Klassenzugehörigkeit, traten erhebliche Schwankungen in den Häufigkeitsangaben auf. Im Alter von 12 bis 23 Monaten litten 27% der Kinder aus der niederen Unterschicht und 3% der Kinder der oberen Mittelschicht an einer Eisenmangelanämie (Definition der Anämiegrenze: $Hb < 11$). Wurde einer Eisenmangelanämie ein $Hb < 12$ zugrundegelegt, so litten 50% der aus der niederen Unterschicht kommenden Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten darunter und 15% der Kinder aus der oberen Mittelschicht. Diese Häufigkeitsangaben schwankten auch bei den übrigen Altersklassen (Kinder im Alter von 23 bis 35 Monaten und Kinder von 3 - 6 Jahren). Sie waren abhängig von den Definitionskriterien einer Eisenmangelanämie, z.B. davon, ob ein $Hb < 11$ oder < 12 als Anämiegrenze gewählt wurde.

In der Bundesrepublik wurde die Häufigkeit des manifesten Eisenmangels von REINKEN et al. (91) bei 2069 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren untersucht, sie stieg mit zunehmendem Alter der Kinder an. Bei Mädchen im Alter

von 6 - 23 Monaten lag sie bei 4,6% und im Alter von 13 - 16 Jahren bei 8,4%. Bei den Jungen wurde die Häufigkeit einer Eisenmangelanämie im Alter von 6 - 23 Monaten mit 5,7% angegeben und im Alter von 13 - 16 Jahren mit 12,5%. Der prozentuelle Anteil des manifesten Eisenmangels war bei Knaben und Mädchen zwischen dem 6. und 23. Lebensmonat ungefähr gleich hoch und auch in der Periode vom 2. bis 5. Lebensjahr. Die Mädchen zwischen 6 und 12 Jahren hatten häufiger einen manifesten Eisenmangel als die Knaben in diesem Alter. Zwischen dem 13. und 16. Lebensjahr verschob sich das Verhältnis; es hatten nun die Knaben deutlich häufiger einen Eisenmangel als die Mädchen.

Bei einer Stichprobe Frankfurter Kinder, die von BERGMANN et al. (11) durchgeführt wurde, ergab sich bei 12 - 51% der untersuchten 337 Kinder (Alter: 4 Monate bis 10 Jahre) ein latenter Eisenmangel und eine dadurch bedingte Anämie bei bis zu 6% dieser 337 Kinder.

Die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich den Häufigkeitsangaben sind in Zusammenhang mit den uneinheitlichen Auswahlkriterien bei den Untersuchungen in Bezug auf das Alter der Kinder, die sozioökonomischen Verhältnisse und die gewählten diagnostischen Kriterien erklärbar.

1.4. Ursachen des Eisenmangels bei Reifgeborenen und Kleinkindern

Bei mangelnder Eisenaufnahme mit der Nahrung, gestörter Eisenresorption, Blutverlusten und erhöhtem Bedarf an

Eisen bei Wachstum und Blutneubildung kommt es zu den verschiedenen Stadien des Eisenmangels. Säuglinge jenseits des 6. Lebensmonats, die ihren Eisenvorrat aufgebraucht haben und mit eisenarmen Kuhmilchmischungen aufgezogen werden, sind daher besonders gefährdet. Mit der Nahrung werden rund 10% des Eisens resorbiert. Der nutritive Eisenmangel gilt als der häufigste Mangelzustand überhaupt (SCHÄFER (101,02)). Kinder aus der Dritten Welt sind am schwersten von diesen Mangelercheinungen betroffen.

Seltenere Ursachen sind Störungen im Duodenum und oberen Jejunum. Ein schwerer Eisenmangel läßt unter Umständen einen Circulus vitiosus entstehen, da seinerseits dieser wiederum zu Eisenresorptionsstörungen führen kann.

Bei der Maldigestion vom Typ der Mukoviszidose kann es durch Infektionen und Ernährungsprobleme zu einem Eisenmangel kommen. Abnorme Essensgewohnheiten, wie z.B. rituell oder psychogen bedingtes Essen von Erde und Ähnlichem können die Eisenresorption hemmen.

Weiterhin führen Blutungen verschiedener Ursache, z.B. perinatale Blutungen, gastrointestinale Blutungen bei Kuhmilchallergie oder der Blutverlust bei Hakenwurmerkrankungen in Entwicklungsländern zum Eisenmangel.

1.5. Medikamentöse und diätetische Maßnahmen zur Bekämpfung des Eisenmangels, sowie Nebenwirkungen der Therapie

Grundsätzlich ist eine orale Therapie der parenteralen vorzuziehen. Zweiwertige Eisenpräparate auf der Basis

von Ferrochlorid-Ascorbinsäure und Ferrosulfat, Ferrofumarat und Ferroglukonat lassen Ferro-Ionen im Magen frei werden, welche gut resorbiert werden im Gegensatz zu den wenig löslichen Ferri-Eisenverbindungen (HEINRICH (45, 46, 47, 49)). Die Einnahme der Präparate sollte zwischen den Mahlzeiten erfolgen, da in dieser Zeit die Resorption am günstigsten ist (HEINRICH et al. (46,51)). Nebenwirkungen sind von der Dosis abhängig. ALBERS (2) erwähnte schon 1941 den Vorteil einer niedrigen Dosierung. Er empfahl eine einschleichende Dosierung mit Ce-Ferro-Saft, wobei der Säugling innerhalb von 3 Wochen 100ccm Ce-Ferro-Saft = 1g FeCl_2 erhalten sollte. Vor allem bei Eisenzusätzen zur Milch war es häufig zu Durchfällen und Erbrechen gekommen, sodaß die Eisenzufuhr beim Säugling in Mißkredit geraten war. ALBERS verwendete Kuh-Halb-Milch und setzte der Gesamttagesmenge am ersten Tag nur 5 Tropfen Ce-Ferro-Saft zu, dann wurde die Menge bis zum 5. Tag der Behandlung auf 2 Kaffeelöffel Ce-Ferro-Saft gesteigert. Auch heute werden immer wieder gastrointestinale Störungen trotz einer Vielzahl von Präparaten und unterschiedlichen Verabreichungsformen angegeben. OSKI und STOCKMAN (85) fanden jedoch in einer Doppelblindstudie keinen Anhalt dafür, daß eisenangereicherte Kindernahrung mehr gastrointestinale Symptome bewirkt als ohne Eisenzusatz.

Die Frage der geringeren oder gar gesteigerten Infektanfälligkeit unter Eisensubstitution wurde von der Academy of Pediatrics ausführlich diskutiert (24) und konnte bisher

nicht endgültig geklärt werden. Sicher ist wohl, daß geringe orale Dosen in der Phase des gesteigerten Bedarfes ungefährlich sind. Die Academy of Pediatrics (21, 22) empfiehlt 1mg/kg/Körpergewicht/d für Reifgeborene ab 4. Lebensmonat und für Frühgeborene 2mg/kg/Körpergewicht/d ab 2. Lebensmonat bei einer Höchstdosis von 15mg/d. Zu frühe und zu hohe Eisengaben können bei stark untergewichtigen Frühgeborenen infolge Instabilität der Erythrozytenmembran zu vermehrter Hämolyse führen (MELHORN (77)).

Schon seit den Untersuchungen von MACKAY, 1931 (71) ist bekannt, daß voll gestillte Kinder weniger häufig einen Eisenmangel entwickeln. Die Ursache wird darin vermutet, daß von der Muttermilch, obwohl sie nur wenig Eisen enthält (0,5mg/l während der ersten Monate nach der Geburt, dann nur noch ca. 0,3mg/l zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat des Säuglings) bis zu ca. 50% des Eisengehaltes aufgenommen wird, von der Kuhmilch dagegen nur 12% (96).

Es wird immer wieder empfohlen, eine lange Stillzeit von ca. 6 oder mehr Monaten einzuhalten (23,32,35,36). Zu frühe Einführung von Beikost verhindert möglicherweise die gute Eisenresorption aus der Muttermilch (84,98). Nach dem 6. Lebensmonat reicht das mit der Muttermilch zugeführte Eisen jedoch nicht mehr aus, so daß hier eine ausreichende Eisenzufuhr erfolgen muß.

Die Prophylaxe des Eisenmangels allein durch diätetische Empfehlungen ist schwierig, da der Eisengehalt der Nahrungsmittel wenig darüber aussagt, wieviel von ihm resorbiert

wird. Es ergaben sich bis zu 20fache Unterschiede (66). Eindeutig wurde jedoch mehr Eisen von Fleisch- als von Gemüse- oder Milchprodukten aufgenommen. Die Interaktionen verschiedener beigefügter Nahrungsmittel veränderte die Ergebnisse beträchtlich, so kam es z.B. zur Zunahme der Eisenresorption bei Zugabe von Orangensaft und zur Abnahme bei Zusatz von Milchprodukten (26). Weniger günstig ist die Resorption des in Spinat und Eiern enthaltenen Eisens (18,26,94). Die meisten Untersuchungen der Nahrungseisenresorption wurden überdies an Erwachsenen durchgeführt.

Nach neueren Untersuchungen in Norwegen scheint der Zusatz von Eisen zu Getreide als erstmalige feste Nahrung ebenso effektiv zu sein wie eisenangereicherte Kuhmilchprodukte (79,92) hinsichtlich einer Eisenmangelprophylaxe. Wesentlich höher war die Eisenresorption bei Anreicherung der Kuhmilch mit Hämoglobin-Eisen als bei Zusätzen von anorganischem Eisen zur Kuhmilch (52). Von der United States Agency for International Development (25) wurde zu Getreideprodukten außer Eisen noch Ascorbinsäure zugefügt, was die Eisenresorption nochmals verbesserte (26,94). Sinnvoll erscheint es auch, nach dem 6. Lebensmonat 1 x täglich ein eisenhaltiges Mahl ohne Zusatz von Milch, die die Eisenresorption vermindern würde, anzubieten und die Milch durch Wasser oder Orangensaft zu ersetzen, wobei auch Früchte und Gemüse zugesetzt werden könnten (28). Zusammenfassend kam BURMAN (17) zu dem Schluß, daß ein Eisenmangel in der Kindheit vermeidbar wäre, wenn

- die ersten sechs Lebensmonate gestillt wurde, oder falls nicht möglich
- man eisenangereicherte Formulanahrung verabreichte,
- pasteurisierte Kuhmilch die ersten fünf Lebensmonate vermied,
- mit eisenhaltiger Nahrung vor dem 6. Lebensmonat beginnen würde und
- Nahrungsmittel verabreichte, die die Eisenresorption erleichtern, wie z.B. an Vitamin C reichhaltige Kost, Fleisch, Geflügel, Fisch.

1.6. Auswirkung des Eisenmangels

JUDISCH, NAIMAN und OSKI (57,83), sowie BURMAN (15) beschrieben Zusammenhänge zwischen Untergewicht und Eisenmangel. OSKI untersuchte 156 Kinder, die unter einer Eisenmangelanämie litten und fand, daß eine verhältnismäßig große Anzahl davon untergewichtig waren und zwar sowohl in Relation zu ihrer Körpergröße als auch zu ihrem Alter. OSKI beobachtete außerdem eine Gewichtsabnahme während der Entwicklung einer Anämie und einen Gewichtsanstieg bei Behandlung (83). Allerdings könnte die Ursache dafür auch in einem allgemeinen Ernährungs-mangel zu finden sein. Es kamen auch RAO, RADHAIAH und RAJU (90) in einer niedrigen sozioökonomischen Gruppe in Indien bei unterernährten Kindern im Vorschulalter zu einem ähnlichen Ergebnis.

Verschiedene Studien hinsichtlich der psychosozialen Entwicklung von Kindern zeigten, daß es durch den

Eisenmangel mit oder ohne Anämie zu Störungen der Lernfähigkeit, Motivation, Aufmerksamkeit und der Intelligenz kam. Nicht nahrungsbedingte Anämien hatten keine derartigen Auswirkungen (20,69). OSKI et al. fanden einen Zusammenhang zwischen Verhaltensstörungen und Eisenmangel unabhängig von einer Anämie, die jedoch schnell rückgängig waren bei Eisengabe (86).

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen von MACKLER et al. (72) und DALLMAN (27) zeigten, daß sich ein Eisenmangel nach der Geburt langfristig auf den Hirnstoffwechsel auswirkte. Beim Menschen liegen derartige Untersuchungen noch nicht vor.

Ob Eisenmangel zu erhöhter Infektanfälligkeit disponiert oder umgekehrt sogar vor bakteriellen Infektionen schützt, ist bisher noch nicht befriedigend geklärt (24,109). Freies Eisen stellt einen essentiellen Wachstumsfaktor für Mikroorganismen dar (WARING und WERKMAN (112)) und das nicht an Eisen gebundene freie Transferrin hat einen bakterio-statischen Effekt (SCHADE und CAROLINE (100)). Neugeborene, die post partum prophylaktisch Eisen intravenös erhielten erkrankten signifikant häufiger an Sepsis (BARRY und REEVE (5)).

Andererseits wurde in vitro von CHANDRA (19) beobachtet, daß im Eisenmangel die Lymphozyten- und Granulozytenfunktion gestört ist. Bei Säuglingen und Kleinkindern einer normal strukturierten Bevölkerungsschicht war jedoch ein Effekt einer oralen Eisenprophylaxe auf die Infektanfälligkeit nicht nachzuweisen (FARQUAR (34), BERGMAN (11)). Dieses dürfte wohl auch nur in

einer kontrollierten Langzeitstudie an einer Population möglich sein, die unter keiner sonstigen Mangelerkrankung leidet.

1.7. Ferritin als Parameter des Eisenstoffwechsels

Das Ferritin kann in allen menschlichen Zellen synthetisiert werden. Es bindet Eisen und hält es in leicht verfügbarer löslicher Form für den Eisenstoffwechsel bereit. Wenn die Ferritinspeicher gefüllt sind, wird das Eisen als Hämosiderin abgelagert, letzteres ist nicht wasserlöslich. Ferritin und Hämosiderin werden vor allem in den Parenchymzellen der Leber und in den retikuloendothelialen Zellen des Knochenmarks, der Milz und der Leber gefunden (JACOBS et al. (54), KALTWASSER et al. (62), MUNRO et al. (81)).

Durch ADDISON et al. (1) wurde nachgewiesen, daß das Ferritin in sehr geringer Konzentration (ng/ml) ein ständiger Bestandteil des Blutes ist. Vom Serumferritin wird das Eisen aus den Zellen des RES zur Leber transportiert, dort aufgenommen und katabolisiert. Das Eisen wird in der Leber vom Ferritin an Transferrin gebunden und dann zur Weiterverarbeitung im Serum zu den anderen Organen transportiert.

Durch die radioimmunologische Bestimmung des Serumferritins nach ADDISON et al. (1) und MILES et al. (78) wurde die Depoteisenbestimmung wesentlich vereinfacht. Sie ist eine präzise und den Patienten wenig belastende Methode. Die Konzentration ist bis auf Ausnahmen im Gleichgewicht mit dem im RES gespeicherten Eisen, deshalb läßt sich eine quantitative Aussage über den Eisenspeicher des

Organismus machen (KALMIN et al. (58), SIIMES et al. (105), KOERPER et al. (65) und KALTWASSER (61)).

Laut MUNRO et al. (81) entsprechen 1ng Ferritin/ml 8mg Eisen in Eisendepot. Es konnte gezeigt werden, daß außer bei der Eisenmangelanämie, wo das Serumferritin erniedrigt ist (kleiner 10ng/ml), alle anderen Anämieformen mit normalen oder überladenen Eisenspeichern einhergehen (MUNRO et al. (81), SIIMES et al. (105), KALTWASSER (61)). Somit hat die Serumferritinbestimmung ihre wichtigste Anwendung bei der Diagnose von Eisenmangelzuständen. Das Serumferritin zeigt jedoch nicht immer den Füllungszustand der Eisendepots an, es ist z.B. auch erhöht bei Infektionen und Malignomen, ohne daß eine Eisenüberladung vorhanden ist. Ebenfalls ist es erhöht zu Beginn einer Eisentherapie (HEINRICHS (50)), erst nach längerer Eisentherapie ist das Serumferritin ein verlässlicher Parameter der Effektivität (KALTWASSER et al. (59), WEIPPL (113)).

2. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, welche Art von Eisengabe bei früh- und reifgeborenen Säuglingen

1. Eisenmangelzustände sicher verhindert und
2. welche Verlaufsbeobachtungen sich mittels verschiedener Eisenparameter ergeben.

Dazu sollten möglichst viele Kriterien des Eisenmangels (Erythrozytenindices, Serum-Eisen, Transferrin bzw. TEBK und Ferritin) herangezogen werden. Verglichen werden sollten Säuglinge, die eine nicht mit Eisen angereicherte Nahrung und keine zusätzlichen Eisengaben erhielten, mit einer Gruppe, die prophylaktisch mit Eisensulfattropfen substituiert wurde und außerdem mit Säuglingen, die mit einer Häminzubereitung gefüttert wurden. Möglichst sollte auch an einer Gruppe von mehr als 6 Monate voll gestillten Kindern die "natürliche Eisenversorgung" geprüft werden. Alle Säuglinge sollten von der Neugeborenenperiode bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres möglichst regelmäßig hinsichtlich ihres Eisenhaushaltes überwacht werden. Vergleichswerte für einen "normalen Eisenhaushalt" sollten zusätzlich von Kindern zwischen 2 bis 14 Jahren ohne Mangelernährung, Infektionen oder Hinweis auf Eisenmangel gesammelt werden, um Maßstäbe für Schwankungsbreiten der Eisenparameter im Kindesalter zu erhalten.

2.1. Probanden

19 Säuglinge erhielten keine zusätzliche Eisensubstitution zur Nahrung. Sie wurden spätestens ab 3. Monat mit einer teiladaptierten, nicht mit Eisen angereicherten Säuglingsnahrung gefüttert. Beikost wurde im allgemeinen ab dem 3. Lebensmonat eingeführt in Form von Obst-Gemüsesäften und industriell gefertigten Breizubereitungen. Vollmilch-

brei wurde etwa ab 5. Lebensmonat gegeben. Da die Säuglinge auswärts kinderärztlich betreut wurden, konnten keine strengen Ernährungsvorschriften erlassen werden.

Eine weitere Gruppe von Säuglingen erhielt Eisensulfattropfen, hergestellt von der Firma Lomapharm, in einer Dosis von 1 Tropfen Δ 2mg/kg Körpergewicht ab 2. Lebensmonat (Frühgeborene) bzw. ab 4. Lebensmonat (Reifgeborene). Insgesamt erhielten 43 Säuglinge Eisensulfattropfen.

15 Säuglinge erhielten eine Häminsuspension, hergestellt von der Fa. Lomapharm, in der gleichen Dosierung zum gleichen Zeitpunkt. Die Häminsuspension wurde aus Häminsubstanz und Kakao als Geschmackskorrigens hergestellt. 5ml Häminsuspension enthielt 20mg dreiwertiges Eisen. Die exakte Dosierung erfolgte mit einer Pipette (Graduierung 1 - 5ml). Der Häminsaft durfte zu den Mahlzeiten gegeben werden, während die Ferrosulfattropfen möglichst zwischen oder vor den Mahlzeiten verabfolgt werden sollten.

Alle Eltern, deren Kinder an der Studie teilnahmen, wurden über den Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt und erklärten sich mit der Gabe des auf natürlicher Basis hergestellten Häminsaftes bzw. der Fe^{2+} -Sulfat-Gabe einverstanden.

Leider war es nicht möglich, eine ausreichende Zahl von Müttern, die ihr Kind mindestens 6 Monate voll stillten, für diese Untersuchung zu gewinnen. So konnten nur 6 Säuglinge stichprobenartig erfaßt werden.

Von den beschriebenen Kindern wurden Eisenparameter während des ersten Lebensjahres erhalten und der Verlauf kontrolliert und verglichen. Ursprünglich war eine größere Anzahl von Kindern an der Studie beteiligt. Leider konnten von diesen Kindern keine Verlaufsbeobachtungen erfolgen, da nur wenige Blutwerte vorlagen (vgl. Tab. 31).

41 Kinder zwischen 2 und 14 Jahren, die keinen Eisenmangel, Infekte oder chronische Erkrankungen aufwiesen, wurden zusätzlich in die Untersuchung einbezogen, um Parameter für einen normalen Eisenhaushalt im Kindesalter zu erhalten (siehe Tab.30).

3. METHODIK

Verglichen wurden Eisenmangelkriterien bei Säuglingen (vgl. 2.). Die Unterschiede ($p \leq 0,05$) wurden mittels H- bzw. U-Test errechnet (vgl. 3.3.).

3.1. Bedingungen der Blutentnahme

Venöses Blut wurde aus einer Kubitalvene oder einer Vene des Handrückens entnommen. Für die Bestimmung der Erythrozytenparameter wurden ca. 10 Tropfen Blut in ein EDTA-Röhrchen gegeben. Zur Bestimmung der Eisenparameter wurden 2 Eppendorf-Hütchen gefüllt. Die Gesamtmenge des abgenommenen Blutes pro Blutentnahme betrug ca. 4,5ml. Die Blutentnahme erfolgte zwischen 14⁰⁰ und 16⁰⁰ Uhr.

Während des stationären Aufenthalts wurde die Blutentnahme auf den jeweiligen Stationen durchgeführt. Nach der Entlassung wurden die Kinder für die Blutentnahme in die Ambulanz bestellt.

Die Blutentnahmen erfolgten bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht von $\leq 2500g$ (Frühgeborene) bei der Geburt, nach einem Monat, nach zwei Monaten, nach vier Monaten, nach sechs Monaten, nach neun Monaten und nach Vollendung des ersten Lebensjahres.

Bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht $> 2500g$ (Reifgeborene) wurden die Blutentnahmen bei der Geburt, nach drei Monaten, nach sechs Monaten und nach Vollendung des 1. Lebensjahres durchgeführt. Grund hierfür war der sich weniger rapide verändernde Fe-Stoffwechsel im Vergleich zu den Frühgeborenen.

Bei allen Vergleichsgruppen wurden die Blutentnahmen nach den gleichen Kriterien, wie oben aufgeführt, vorgenommen.

3.2. Bestimmungsmethoden

- Hb - Hämoglobin:
Photometrische Bestimmung nach der Hämoglobincyanidmethode.
- Ery - Erythrozyten:
Zellzahlbestimmung in der Neubauer-Zählkammer nach vorheriger Verdünnung des EDTA-Blutes mit Haymes-Reagenz.
- Hb_E - Mittlerer Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten:
Errechneter Wert aus Hb und Erythrozytenzahl:
$$Hb_E = \frac{Hb \times 10}{Ery}$$
- MCV - Mittleres korpuskuläres Volumen:
Ermittlung mittels elektronischem Teilchenzähler.
$$MCV = \frac{\text{Volumenanteil der Erythrozyten in } \mu\text{l Blut}}{\text{Erythrozytenzahl in } \mu\text{l Blut}}$$
- Retis - Retikulozyten:
Bestimmung mit Brillantkresylblaulösung - aus einem Ausstrich wird die Zahl der Retikulozyten auf 100 Erythrozyten gezählt.
- Hk - Hämatokrit:
Bestimmung mit Mikrozentrifuge - Zentrifugationszeit 5 Minuten.
- SE - Serumeisen:
Bestimmung mit Merckotest der Fa. Merck.

Prinzip:

Das Eisen ist an Transferrin gebunden. In einem sauren Phosphatpuffer wird es vom Transferrin abgespalten, wobei das Serumeiweiß in Lösung bleibt. Nach Reduktion mit Natriumascorbat wird das Eisen mit dem spezifischen Eisenreagenz Bathophenanthrolindisulfat in eine rotgefärbte Verbindung übergeführt. Bei 535nm bestimmt man photometrisch die Extinktion und berechnet den Eisengehalt.

- TEBK -

Totale Eisenbindungskapazität:

Das Transferrin ist nur zu 1/3 mit Eisen gebunden. Die EBK - Freie Eisenbindungskapazität - ist die Kapazität des Transferrins, die noch mit Eisen beladen werden kann. $TEBK = EBK + SE$.

Prinzip der Bestimmung der EBK:

Bestimmungssatz Merckotest der Fa. Merck.

Zur Bestimmung der EBK bietet man dem Serum einen Überschuß an Eisen an. Bei einem pH von 8,3 tritt schnell eine Sättigung des Transferrins mit Eisen ein.

Das nichtgebundene Eisen wird nach Reduktion mit dem spezifischen Eisenreagenz (sulfoniertes Bathophenantrolin) in eine rotgefärbte Verbindung übergeführt und bei 535 nm photometrisch bestimmt. Die Differenz zwischen zugegebenem und nichtgebundenem Eisen ergibt die EBK.

- Transferrin - Bestimmung nach dem Prinzip des Gelpräzipitationstests mit Doppeldiffusion nach Ouchterlony.

Prinzip:

In Agarplatten werden um ein zentrales Loch mehrere Löcher vom selben Durchmesser im gleichen Abstand von der Mitte ausgestanzt. In das zentrale Loch wird ein Antiserum eingebracht, in die übrigen Löcher die zu prüfenden Seren. Antigen und Antiserum diffundieren in das Gel. Es bilden sich an den Berührungsstellen Präzipitationslinien aus. Durch Herstellung einer Verdünnungsreihe des zu prüfenden Serums wird die Konzentration des Transferrins bestimmt.

- Ferritin - Bestimmung mit dem Testbesteck Ferritin-RIA (J - 125) der Fa. Ramco Laboratories Inc. Houston.

Prinzip:

Die Methode basiert auf dem Prinzip der nicht kompetitiven Bindung eines immunoradiometrischen Assays (IRMA) nach ADDISON (1) und MILES (78). Es handelt sich um einen "two-site solid phase"-Assay des "Sandwich"-Typs. Zunächst bindet sich das Ferritin im Patientenserum an Anti-Human-Ferritin, das auf Plastikkuugeln aufgebracht ist. Danach wird im zweiten Schritt radioaktives (J - 125) Anti-Human-Ferritin zugegeben, das sich wiederum an das Patienten-Ferritin bindet, und zwar im Verhältnis der vorhandenen Ferritin-

menge im Serum. Die Plastikkugeln werden gewaschen, um die nicht gebundenen Antikörper zu entfernen und danach in einem Bohrlochszintillationszähler gemessen. Mit der ermittelten Zählrate wird über eine gleichzeitig ermittelte Eichkurve die Konzentration des Ferritins im Serum abgelesen.

3.3. Statistische Auswertung

Wie bereits erwähnt, erfolgte die statistische Auswertung mittels H-Test (Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse zum parameterfreien Vergleich von k unabhängigen Stichproben, verbunden mit dem Dunns-Test I für die Bestimmung von auffälligen Unterschieden bei den Kontrastpartnern) und U-Test (Mann-Whitney-Test für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben). Dabei wurden die Blutwerte der gleichaltrigen und verschiedenen Vergleichsgruppen angehörigen Probanden (Häminsaft-Gruppe, Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe, Gruppe von gestillten Kindern und Gruppe von Kindern ohne Eisentherapie) gegenübergestellt und Unterschiede ermittelt. In den Tabellen 1 bis 27 sind die erhaltenen Mittelwerte der von uns erhobenen Blutbefunde, unterteilt nach Vergleichsgruppen und Lebensalter, zusammengestellt und die statistisch auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen in der Spalte "deskriptiver P-Wert" bei einem Wahrscheinlichkeitsniveau von $p \leq 0,05$ (Irrtumswahrscheinlichkeit = 5%) gekennzeichnet.

4. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 - 30 zusammengefaßt, wobei wir die Werte der Kinder bis zum 1. Lebensjahr nach dem Geburtsgewicht unterteilten.

4.1. Geburtsgewicht < 1500g

Bei den Hb-Werten von nicht mit Eisen behandelten Patienten wurde im Lebensalter von 0 - 2 Wochen ein Mittelwert von $16,4 \pm 0,8 \text{g/dl}$ ermittelt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Vergleichsgruppen (d.h. mit Häminsäure- oder Fe^{2+} -Sulfat therapierten Kindern). Gestillte Kinder waren in dieser Geburtsgewichtsgruppe nicht vorhanden. Auch im weiteren Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Hb-Werte im Vergleich. Der Hb-Wert sank auf einen Mittelwert von $10,6 \pm 0,2$ in der 4. - 6. Lebenswoche und stieg dann allmählich bis auf $12,7 \pm 0,2 \text{g/dl}$ im 10. - 12. Lebensmonat an (siehe Tabelle 1).

Die Erythrocyten-Werte lagen bis zur 2. Lebenswoche bei $4,6 \pm 0,2 \text{ Mill/mm}^3$. In der 4. - 6. Woche fielen sie auf $3,4 \pm 0,1 \text{ Mill/mm}^3$ und stiegen anschließend langsam wieder an. Im 10. - 12. Lebensmonat erreichten sie nahezu den Ausgangswert und lagen bei $4,5 \pm 0,1 \text{ Mill/mm}^3$. Die Vergleichsgruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich (vgl. Tabelle 4).

Der Hb_E -Mittelwert betrug $35,4 \pm 0,5 \text{pg}$ bis zur 2. Lebenswoche. Bei der Vergleichsgruppe, die Häminsäure erhielt, lagen die Werte zu diesem Zeitpunkt, zu dem noch keine Therapie erfolgt war, signifikant höher ($39,6 \pm 0,7 \text{pg}$), was sich jedoch im weiteren Verlauf nicht mehr zeigte. Die Hb_E -Werte sanken ab 4. Lebens-

woche bei allen Vergleichsgruppen ab, wobei die Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe im Vergleich mit der Häminsafatgruppe zu diesem Zeitpunkt, zu dem noch keine Eisentherapie erfolgte, den signifikant niedrigeren Mittelwert von $31,8 \pm 0,7\text{pg}$ aufwies. Es kam dann zu einem weiteren Abfall bis zum 8. - 9. Lebensmonat bei der Gruppe ohne Eisentherapie und der mit Häminsafatgabe. Der Hb_E -Abfall war bei der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe bereits im 6. - 7. Monat gestoppt. Die sich aus der Tabelle 7 ablesbaren Langzeitverläufe der Hb_E -Werte der verschiedenen Gruppen waren allerdings nicht signifikant unterschiedlich, so daß hier noch keine Schlußfolgerung im Sinne eines günstigen Ansprechens der Fe^{2+} -Sulfat-Therapie gezogen werden kann.

Die Hk-Werte lagen bei Kindern ohne Eisentherapie bei $49 \pm 2,5\%$ bis zur 2. Lebenswoche, sanken in der 4. - 6. Lebenswoche ab und stiegen ab dem 2. - 3. Lebensmonat wieder an. Im 10. - 12. Lebensmonat wurde ein Mittelwert von $39 \pm 1\%$ erreicht. Bei den Vergleichsgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Werte (siehe Tab. 10).

Über die MCV-Werte lagen uns nur wenige Daten vor, da uns ein elektronischer Teilchenzähler für die Bestimmung anfangs noch nicht zur Verfügung stand. Die MCV-Werte der Häminsafatgruppe lagen bei Kindern ohne Eisentherapie bis zur 2. Lebenswoche bei $119 \pm 2,3\mu\text{m}^3$ und sanken bis zum 8. - 9. Lebensmonat auf $81 \pm 2,2\mu\text{m}^3$ ab. Bei der Fe^{2+} -Sulfatgruppe sanken die Werte bis zum 6. - 7. Lebensmonat und stiegen im 8. - 9. Lebensmonat auf $85 \pm 0,6\mu\text{m}^3$. Dieser Wert lag im Vergleich mit dem Mittelwert der Häminsafatgruppe ($81 \pm 2,2\mu\text{m}^3$) signifikant höher (deskr. P-Wert $\leq 0,05$). Siehe hierzu auch Tab. 13.

Die Serumeisen-Werte lagen bis zur 2. Lebenswoche bei Patienten ohne Eisentherapie bei $87 \pm 10 \mu\text{g}/100\text{ml}$. Der Mittelwert für Serumeisen bei der Fe^{2+} -Sulfatgruppe lag bei $133 \pm 25 \mu\text{g}/100\text{ml}$, wobei zu diesem Zeitpunkt noch keine Eisentherapie stattfand. Diese Mittelwerte waren nicht signifikant unterschiedlich. Der im weiteren Verlauf zu beobachtende Serumeisen-Abfall war bei allen Gruppen vergleichbar. Im 10. - 12. Lebensmonat fiel jedoch auf, daß von der Gruppe ohne Eisentherapie zu diesem Zeitpunkt der höchste Serumeisenmittelwert ($86 \pm 7 \mu\text{g}/100\text{ml}$) beim Vergleich mit den übrigen Gruppen erreicht wurde. Er war signifikant höher als der der Häminsaftgruppe und der Fe^{2+} -Sulfatgruppe. Man könnte daraus schließen, daß sich Frühgeborene auch ohne Eisentherapie ab dem 10. - 12. Lebensmonat von einem latenten Eisenmangel erholen. Unser Ergebnis wurde allerdings von einer sehr kleinen Fallzahl erhalten. Es erscheinen außerdem Verlaufsobservationen über das 1. Lebensjahr hinaus sinnvoll, um zu erfahren, ob sich der Mittelwert auf diesem Niveau halten kann.

Die Werte der TEBK lagen für die Patienten ohne Eisentherapie ab der 4. - 6. Lebenswoche ($247 \pm 31 \mu\text{g}/\text{dl}$) und für die Patienten mit Fe^{2+} -Sulfat-Therapie ab 2. - 3. Lebensmonat ($319 \pm 38 \mu\text{g}/\text{dl}$) vor. Alle weiteren im Verlauf errechneten Mittelwerte lagen über den Ausgangswerten. Im 10. - 12. Lebensmonat wurde von den Patienten ohne Eisentherapie ein Mittelwert von $369 \pm 15 \mu\text{g}/\text{dl}$ erreicht und von den Patienten der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe ein Mittelwert von $379 \pm 53 \mu\text{g}/\text{dl}$. Wegen der relativ großen Menge Blutes, die für die TEBK-Bestimmung nötig ist, war es nicht möglich, bei allen untersuchten Kindern die TEBK mitzubestimmen. Bei den Vergleichsgruppen fand sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Werte (siehe Tabelle 19).

Transferrinwerte liegen uns von Patienten mit Fe^{2+} -Sulfattherapie ab der 4. - 6. Lebenswoche vor ($181 \pm 11,6\text{mg/dl}$), von Patienten mit Häminsäure-Therapie ab 2. - 3. Lebensmonat ($265 \pm 22,4\text{mg/dl}$) und von Patienten ohne Eisentherapie erst ab 4. - 5. Lebensmonat ($292 \pm 18,4\text{mg/dl}$). Im 4. - 5. Lebensmonat waren die Transferrinwerte bei mit Fe^{2+} -Sulfat behandelten Patienten signifikant höher als bei den mit Häminsäure therapierten Patienten und denen ohne Eisentherapie. Die Werte waren jedoch bei allen Gruppen nicht erniedrigt. Im Verlauf kam es zu einem allmählichen, teils inkonstanten Anstieg der Transferrinwerte bei allen Gruppen, so daß diese im 10. - 12. Lebensmonat über dem jeweiligen Ausgangswert lagen (vgl. Tabelle 22). Signifikante Unterschiede bestanden bei den Gruppen jedoch nicht mehr.

Die Ferritinwerte lagen bei den Patienten ohne Eisentherapie bis zur 2. Lebenswoche bei $116 \pm 25\text{ng/ml}$. Auch bei den Vergleichsgruppen bestanden zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede. Bis zum 4. - 5. Lebensmonat war es bei den Patienten ohne Eisentherapie zu einem starken Absinken des Ferritins auf $8 \pm 1,5\text{ng/ml}$ gekommen. Die mit Häminsäure therapierten Kinder wiesen einen Ferritinwert von $17 \pm 3,2\text{ng/ml}$ zu diesem Zeitpunkt auf, allerdings war der Unterschied bei einem deskriptiven P-Wert von $\leq 0,05$ nicht signifikant. Bei den mit Fe^{2+} -Sulfat behandelten Patienten ergab sich dagegen ein signifikant höherer Ferritinwert von $28 \pm 5,8\text{ng/ml}$ (Signifikanz bei einem deskriptiven P-Wert von $\leq 0,05$). Auch im 6. - 7. Lebensmonat und 10. - 12. Lebensmonat war der Ferritinwert der mit Eisensulfat behandelten Patienten signifikant höher als der von nicht mit Eisen therapierten Patienten (deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$). Während der Häminsäuregabe zeigten sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede der Ferritinwerte im Vergleich mit denen von nicht mit Eisen behandelten Kindern (vgl. Tabelle 25).

4.2. Geburtsgewicht 1500 - 2500g

Bei den Hb-Werten ließ sich bis zur 2. Lebenswoche bei den Patienten ohne Eisentherapie ein Mittelwert von $16,3 \pm 0,7\text{g/dl}$ errechnen. Bis zum 2. - 3. Lebensmonat kam es zu einem kontinuierlichen Abfall auf einen Mittelwert von $10,9 \pm 0,5\text{g/dl}$. Bis zum 10. - 12. Lebensmonat waren die Hb-Werte dann wieder auf einen Mittelwert von $11,8 \pm 0,5\text{g/dl}$ angestiegen. Zu keinem Zeitpunkt bestanden signifikante Unterschiede der Hb-Werte bei den Vergleichsgruppen (vgl. Tabelle 2).

Die Erythrozyten-Werte lagen bis zur 2. Lebenswoche bei Patienten ohne Eisentherapie bei $5 \pm 0,2 \text{ Mill/mm}^3$. Bis zur 4. - 6. Lebenswoche kam es zu einem Abfall auf einen Mittelwert von $3,6 \pm 0,3 \text{ Mill/mm}^3$. Ab 4. - 5. Lebensmonat stiegen die Erythrozyten-Werte wieder an und erreichten im 10. - 12. Lebensmonat einen Mittelwert von $4,3 \pm 0,2 \text{ Mill/mm}^3$. Zu keinem Zeitpunkt bestanden signifikante Unterschiede bei den Vergleichsgruppen (vgl. Tabelle 5).

In der Gruppe ohne Eisentherapie betrug der Hb_E -Wert bis zur 2. Lebenswoche im Mittel $34,2 \pm 0,6\text{pg}$. Der Hb_E -Wert der Häminsaftgruppe lag zu diesem Zeitpunkt signifikant höher als der der Vergleichsgruppen, nämlich bei $37,5 \pm 0,9\text{pg}$ (desk. P-Wert $\leq 0,05$). Der hohe Mittelwert errechnete sich aus einer relativ kleinen Gruppe von 6 Patienten, außerdem wurde zu diesem Zeitpunkt noch keine Eisentherapie eingesetzt. Der Hb_E -Wert sank dann bei Patienten ohne Eisentherapie bis zum 10. - 12. Lebensmonat auf einen Mittelwert von $27,8 \pm 1 \text{ pg}$ ab. Auch bei den Vergleichsgruppen kam es zu einem Absinken der Hb_E -Werte nach der 2. Lebenswoche und es traten im weiteren Verlauf keine signifikanten Unterschiede der Hb_E -Werte bei

Patienten mit und ohne Eisentherapie auf (vgl. Tabelle 8).

Die Hk-Werte lagen bis zur 2. Lebenswoche bei Patienten ohne Eisentherapie bei $50 \pm 2\%$ und sanken bis zum 2. - 3. Lebensmonat auf einen Mittelwert von $22 \pm 1,2\%$ ab. Anschließend stiegen die Hk-Werte wieder an und erreichten im 10. - 12. Lebensmonat einen Mittelwert von $38 \pm 1,3\%$. Auch bei den Vergleichsgruppen mit Eisentherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hierzu (vgl. Tabelle 11).

Vergleichbare MCV-Werte standen nur sporadisch zur Verfügung. Waren vergleichbare Gruppen vorhanden, so bestanden jedoch auch hier keine signifikanten Unterschiede der Werte. Die MCV-Werte der Patienten ohne Eisentherapie betrugen bis zur 2. Lebenswoche $111 \pm 2,2\mu\text{m}^3$ und sanken bis zum 6. - 7. Lebensmonat auf $74 \pm 4,9\mu\text{m}^3$ ab, anschließend stiegen sie bis zum 10. - 12. Lebensmonat auf im Mittel $82 \pm 1,5\mu\text{m}^3$ an (vgl. Tab.14).

Die Serumeisen-Werte lagen bei der Patientengruppe ohne Eisentherapie bis zur 2. Lebenswoche bei $95 \pm 9\mu\text{g}/100\text{ml}$, in der 4. - 6. Lebenswoche bei $107 \pm 9\mu\text{g}/100\text{ml}$ und sanken dann bis zum 10. - 12. Lebensmonat inkonstant bis auf einen Mittelwert von $49 \pm 10\mu\text{g}/100\text{ml}$ ab. Die Werte der Vergleichsgruppen mit Eisentherapie zeigten hierzu keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tab. 17).

Die totale Eisenbindungskapazität betrug bei Säuglingen der Gruppe ohne Eisentherapie bis zur 2. Lebenswoche $233 \pm 28\mu\text{g}/\text{dl}$ und sank in der 4. - 6. Lebenswoche auf $216 \pm 17\mu\text{g}/\text{dl}$ ab. Anschließend stiegen die Werte inkonstant bis zum 10. - 12. Lebensmonat auf einen Mittelwert von $375 \pm 27\mu\text{g}/\text{dl}$ an. Sofern Werte von Vergleichsgruppen vorhanden waren, waren diese lediglich im 6. - 7. Lebensmonat beim Vergleich der Häminsaft-

gruppe mit der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe signifikant unterschiedlich (vgl. Tab. 20). In diesem Lebensmonat wurde ein signifikant höherer Mittelwert von $405 \pm 2\mu\text{g/dl}$ bei der Häminsaftgruppe gefunden (desk. P-Wert $\leq 0,05$). Allerdings bestand die Gruppe nur aus 3 Kindern, so daß Schlußfolgerungen nur begrenzt daraus zu ziehen sind. Der Mittelwert der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe lag mit $294 \pm 16\mu\text{g/dl}$ unter dem der Gruppe ohne Eisentherapie ($367 \pm 28\mu\text{g/dl}$). Alle Werte lagen jedoch im Normbereich.

Die Transferrinwerte stiegen bei allen Vergleichsgruppen im Verlauf des ersten Lebensjahres inkonstant an. Signifikant höhere Werte als bei den vergleichbaren Gruppen (deskript. P-Wert $\leq 0,05$) wurden von Patienten der Häminsaftgruppe im 2. - 3. und im Vergleich mit der Fe^{2+} -Sulfatgruppe im 4. - 5. Lebensmonat erreicht. Da sich die höheren Werte jeweils bei einer kleinen Fallzahl (jeweils 5 Patienten) ergaben (vgl. Tab. 23), sind Schlußfolgerungen mit Vorsicht zu ziehen.

Die Ferritinwerte betrugen bei Säuglingen ohne Eisentherapie bis zur 2. Lebenswoche $147 \pm 30\text{ng/ml}$ und sanken bis zum 10. - 12. Lebensmonat auf $5 \pm 1,1\text{ng/ml}$. Unter Häminsaft- bzw. Fe^{2+} -Sulfattherapie sanken die Werte bis zum 8. - 9. Lebensmonat und stiegen im 10. - 12. Lebensmonat bei der Häminsaftgruppe auf $15 \pm 0,9\text{ng/ml}$ und bei der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe auf $28 \pm 2,7\text{ng/ml}$ an. Der Ferritin-Mittelwert der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe war im 10. - 12. Lebensmonat im Vergleich mit dem der Gruppe ohne Eisentherapie signifikant höher (desk. P-Wert $\leq 0,05$). Signifikant höhere Mittelwerte waren bei der Fe^{2+} -Sulfatgruppe im Vergleich mit der Gruppe ohne Eisentherapie auch im 6. - 7. und 8. - 9. Lebensmonat feststellbar (deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$). Die Häminsafttherapie zeigte keinen signifikanten Effekt, wenn man Veränderungen der Ferritinwerte als Maßstab nimmt.

Es fand sich hierbei im 4. - 5. Lebensmonat im Vergleich mit der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe und der Gruppe ohne Eisentherapie der für dieses Lebensalter niedrigste Ferritin-Mittelwert von $10 \pm 2,9\text{ng/ml}$. Dieser Wert war signifikant niedriger als der bei der Eisensulfatgruppe (deskr. P-Wert $\leq 0,05$). Vergleiche hierzu auch Tabelle 26.

4.3. Geburtsgewicht > 2500g

Die Hb-Werte von Säuglingen ohne Eisentherapie lagen bei $17,2 \pm 0,8\text{g/dl}$ bis zur 2. Lebenswoche und sanken bis zum 2. - 3. Lebensmonat auf $10,7 \pm 0,3\text{g/dl}$. Anschließend stiegen die Hb-Werte bis zum 10. - 12. Lebensmonat auf einen Mittelwert von $12,5 \pm 0,8\text{g/dl}$ an. Die Werte der Vergleichsgruppen waren nicht signifikant unterschiedlich (vgl. Tab. 3).

Bis zur 2. Lebenswoche betrugen die Erythrozytenwerte bei Säuglingen ohne Eisentherapie $5 \pm 0,3 \text{ Mill/mm}^3$, sanken dann bis zum 2. - 3. Lebensmonat auf $3,5 \pm 0,1 \text{ Mill/mm}^3$ ab und stiegen nach dem 12. Lebensmonat auf $4,3 \pm 0,1 \text{ Mill/mm}^3$ an. Die Vergleichsgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tab. 6).

Bei Säuglingen ohne Eisentherapie ließ sich bis zur 2. Lebenswoche ein Hb_E -Mittelwert von $34,5 \pm 0,9\text{pg}$ errechnen. Anschließend sanken die Hb_E -Werte und erreichten im 6. - 7. Lebensmonat ihren niedrigsten Wert von $28 \pm 0,7\text{pg}$. Nach dem 12. Lebensmonat war der Mittelwert auf $29,7 \pm 0,3\text{pg}$ angestiegen. Im Vergleich mit den übrigen Gruppen traten keine signifikanten Unterschiede auf (vgl. Tab. 9).

Die Hk-Werte lagen bei Säuglingen ohne Eisentherapie bis zur 2. Lebenswoche bei $49 \pm 3,1\%$. Bis zum 4. - 5. Lebensmonat fielen sie auf $31 \pm 3\%$ ab. Ab 6. - 7. Lebensmonat

stiegen sie wieder an und erreichten im 10. - 12. Lebensmonat bei der Gruppe ohne Eisentherapie $37 \pm 2\%$. Die höchsten Hk-Werte wurden von gestillten Kindern erreicht. Der Hk-Mittelwert bei den gestillten Kindern im Vergleich zu dem der Kinder ohne Eisentherapie und der Kinder mit Häminsafftherapie war im 10. - 12. Lebensmonat mit $43 \pm 1,2\%$ signifikant höher (deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$), wobei jedoch nur sehr kleine Gruppen von je 3 Kindern verglichen werden konnten. Auch die Hk-Werte der mit Fe^{2+} -Sulfat behandelten Kinder waren zu diesem Zeitpunkt im Vergleich mit denen von gestillten Kindern signifikant niedriger (desk. P-Wert $\leq 0,05$). Siehe hierzu Tabelle 12.

Vergleichbare MCV-Werte lagen nur sporadisch ab 2. - 3. Lebensmonat vor und waren zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. Von Kindern ohne Eisentherapie lagen uns die meisten Werte vor. Der MCV-Wert im 2. - 3. Lebensmonat betrug bei diesen $90 \pm 2,2\mu\text{m}^3$ und sank bis zum 10. - 12. Lebensmonat auf $79 \pm 1,2\mu\text{m}^3$ ab (vgl. Tab. 15).

Die Serumeisen-Werte bei Säuglingen ohne Eisentherapie betrugen bis zur 2. Lebenswoche $97 \pm 48\mu\text{g}/100\text{ml}$ und in der 4. - 6. Woche $117 \pm 12\mu\text{g}/100\text{ml}$. Bis zum 10. - 12. Lebensmonat sanken sie dann inkonstant bis auf $71 \pm 2\mu\text{g}/100\text{ml}$ ab. Zu keinem Zeitpunkt bestanden signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen. Siehe auch Tab. 18.

Die totale Eisenbindungskapazität lag bei Säuglingen ohne Eisentherapie in der 4. - 6. Lebenswoche bei $208 \pm 10\mu\text{g}/\text{dl}$ und stieg bis zum 8. - 9. Lebensmonat auf $355 \pm 24\mu\text{g}/\text{dl}$. Im 10. - 12. Lebensmonat wurde nur ein Mittelwert von $308 \pm 43\mu\text{g}/\text{dl}$ errechnet, allerdings bei einer sehr kleinen Fallzahl von 3 Patienten. Im Vergleich mit der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Von

der Häminsafthgruppe lag nur ein Mittelwert im 8. - 9. Lebensmonat vor, der jedoch nicht signifikant unterschiedlich zu den Vergleichsgruppen war. Werte von gestillten Kindern waren nicht vorhanden. Vergleiche Tab. 21.

Vergleichbare Transferrinmittelwerte lagen nur von Kindern mit Häminsafth- und Fe^{2+} -Sulfat-Therapie im 2. - 3. Lebensmonat vor und waren ohne signifikanten Unterschied (vgl. Tab. 24).

Die Ferritinwerte von Säuglingen ohne Eisentherapie betrugen bis zur 2. Lebenswoche $151 \pm 17,6\text{ng/ml}$ und fielen bis zum 10. - 12. Lebensmonat auf $6 \pm 2,3\text{ng/ml}$ ab. Im 8. - 9. Lebensmonat betrug der Mittelwert $8 \pm 2,7\text{ng/ml}$ und es bestand ein signifikant höherer Ferritinmittelwert bei den mit Fe^{2+} -Sulfat behandelten Patienten zu diesem Zeitpunkt ($26 \pm 4,2\text{ng/ml}$, deskr. P-Wert $\leq 0,05$). Auch beim Vergleich des Ferritinmittelwertes der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe mit dem der Häminsafthgruppe zu diesem Zeitpunkt ($24 \pm 7,6\text{ng/ml}$) war der Ferritinmittelwert der Fe^{2+} -Sulfatgruppe signifikant höher. Im übrigen Verlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Ferritinmittelwerte. (Vergleiche Tabelle 27).

4.4. Nebenwirkungen der Eisensubstitution und Studienabbruch

Ursprünglich waren 26 Säuglinge mit Häminsuspension und 51 Säuglinge mit Fe^{2+} -Sulfat-Tropfen therapiert worden (vgl. Tab. 31). Wir erhielten jedoch nur von 15 Säuglingen mit Häminsafth-Therapie und 43 Säuglingen mit Fe^{2+} -Sulfat-Therapie kontinuierlich zu den vereinbarten Terminen Blutwerte zur Kontrolle. Für den hohen Ausfall von zu untersuchenden Kindern lassen sich folgende Gründe aufführen:

- Der Hauptgrund war die relativ lange Zeitspanne von einem Jahr für diese Studie.

- Ein weiteres Problem war die Zuverlässigkeit, die erwartet wurde: Es waren regelmäßige Blutentnahmen in festgesetzten Abständen vorgesehen, zu denen die Kinder mit einem Elternteil in der Ambulanz der Poliklinik erscheinen sollten.
- Voraussetzung für die Bewertbarkeit der erhaltenen Blutwerte war die tägliche Eiseneinnahme.
- Nebenwirkungen bei der Eisentherapie führten zum Absetzen des Medikaments oder zu unzuverlässiger Eisenverabreichung durch die Eltern.

Die während der Eisentherapie auftretenden Nebenwirkungen wurden protokolliert und sind der Tabelle 31 zu entnehmen.

Die Hauptnebenwirkungen der Eisensulfattherapie und der Häminsäure-Therapie waren Erbrechen, Obstipation, sowie diffuse und wechselnde gastrointestinale Beschwerden, die teils mit Bauchschmerzen, Durchfällen und Meteorismus verbunden waren.

Insgesamt 15% der ursprünglich an der Studie beteiligten Kinder mit Häminsäure-Therapie litten zeitweise an Erbrechen, 12% unter Obstipation und ebenfalls 12% unter diffusen gastrointestinalen Beschwerden.

Bei 12% der Säuglinge mit Fe^{2+} -Sulfat-Therapie kam es zu Erbrechen, bei 13% zu Obstipation und bei 6% zu diffusen gastrointestinalen Beschwerden (vgl. Tab. 31).

Bei wievielen der Kinder, bei denen die Studie abgebrochen werden mußte, der Abbruch auf Grund von Nebenwirkungen durch die Eisentherapie erfolgte, war nicht zu ermitteln. Es ist anzunehmen, daß der Prozentsatz nicht sehr hoch ist, da auch

bei Kindern ohne Eisentherapie ein sehr hoher Ausfall (23 von ursprünglich 42 in die Studie aufgenommenen Säuglingen) beobachtet wurde.

4.5. Eisenparameter von Kindern im Alter von 2 - 14 Jahren

Abschließend wurden bei 41 Kindern zwischen 2 - 14 Jahren, die nicht an einer Eisenmangelanämie, einem Infekt oder einer chronischen Erkrankung litten, die Eisenparameter zusammengestellt. Auffällig große Schwankungen fielen dabei bei den Ferritinwerten auf. Der Mittelwert lag bei $31 \pm 18,4 \text{ ng/ml}$, der niedrigste Wert bei 4 ($< 10 \text{ ng/ml}$ = prälatenter Eisenmangel) und der höchste Ferritinwert bei 100 ng/ml . Wir erhielten auf diese Weise Parameter für den Eisenhaushalt im Kindesalter (siehe Tabelle 30).

5. DISKUSSION

Das Ziel unserer Untersuchung war die Beantwortung der Frage, welche diagnostischen Kriterien bei Kindern verschiedenen Alters einen Eisenmangel gut beurteilen lassen, in welchem Bereich die Normalwerte der Eisenparameter liegen und welche Eisentherapie - Fe^{2+} -Sulfat oder Häminsäure - für die Prophylaxe einer Eisenmangelanämie bei Früh- und Neugeborenen im 1. Lebensjahr geeignet ist.

5.1. Darreichungsform der Eisentherapie

Die Applikationsart eines Medikamentes spielt bei Kindern eine große Rolle. Konzentrierte Eisentropfen sind bei Säuglingen vorzuziehen, werden aber von Kleinkindern häufig abgelehnt und verursachen Zahnverfärbungen. Bei den so beliebten Sirup-Präparaten ist die Resorption problematisch. Andererseits sind die nachweislich gut resorbierbaren Eisensalze in Steckkapseln (HEINRICH (51)) bei Kindern schwer zu applizieren.

Auf der Suche nach einem gut verträglichen und resorbierbaren Eisenpräparat testeten wir nun den auf Häminbasis hergestellten Saft in gleicher Dosierung wie sie bei der Eisensulfat-Therapie erfolgte. Hierbei zeigten sich bei 39% der mit Häminsäure therapierten Kinder Nebenwirkungen (Erbrechen bei 15%, Obstipation bei 12% und diffuse und wechselnde gastrointestinale Beschwerden, die teils mit Bauchschmerzen, Durchfällen und Meteorismus einhergingen, bei 12%). Vor allem bei den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $< 1500\text{g}$ waren in 42% der Fälle Nebenwirkungen aufgetreten; bei der Ge-

birthsgewichtsgruppe von 1500 - 2500g bestanden bei 38% und bei der Geburtsgewichtsgruppe >2500g bei 34% der mit Häminsäure therapierten Kinder Nebenwirkungen.

Bei der Gabe von Fe^{2+} -Sulfat-Tropfen wurden bei 31% der therapierten Kinder verschiedene Nebenwirkungen registriert (Erbrechen bei 12%, Obstipation bei 13% und diffuse und wechselnde gastrointestinale Beschwerden bei 6%). Unterteilt nach Geburtsgewicht, zeigten sich bei 28% der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500, bei 33% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1500 - 2500g und bei 30% der Kinder mit einem Geburtsgewicht > 2500g unter der Fe^{2+} -Sulfat-Therapie Nebenwirkungen (vgl. Tab. 31).

5.1.1. Zufuhr von zweiwertigen und dreiwertigen Eisensalzen

Bisherige Untersuchungen über die Verträglichkeit zweiwertiger Eisensalze beziehen sich vor allem auf Erwachsene. Die zahlenmäßig umfassendste Studie von SÖLVELL (107) ergab, daß Eisensalze in etwa 30% der Fälle zu gastro-intestinalen Beschwerden führten, Plazebo in 15%. Die geprüften Eisensalze (Sulfat, Fumarat, Karbonat, Succinat) unterschieden sich nicht untereinander in der Frequenz von Nebenwirkungen. Versuche an Mäusen und Katzen (BERENBAUM et al. (10)) hatten dagegen gezeigt, daß die Toxizität von Eisenfumarat zwei- bis dreifach geringer war als von Fe^{2+} -Glukonat, -Succinat und -Sulfat. Ähnlich günstig schnitt Fe^{2+} -Fumarat auch in einigen klinischen Versuchen ab (SWAN und JOWETT (110)). In einer Studie mit Kindern (BENDER-GÖTZE (7, 8)) wurde

Fe^{2+} -Fumarat von den über dreijährigen Probanden ausnahmslos gut vertragen. Bei Fe^{2+} -Sulfat wurden in 3 Fällen (ca. 25%) gastrointestinale Beschwerden geäußert, bei Eisensuccinat war die Nebenwirkungsrate mit 50% gegenüber Placebo (ca. 8%) signifikant höher. Darüberhinaus wurde im intraindividuellen Vergleich bei Patienten mit normalen und verminderten Eisensreserven mittels $^{59}\text{Fe}^{2+}$ -Ganzkörper-Retentionstest nachgewiesen, daß Eisensulfat, -Fumarat und -Succinat nicht signifikant unterschiedlich resorbiert wurden. Das bestätigt auch eine weitere Vergleichsstudie mit Fe^{2+} -Sulfat und Fe^{2+} -Fumarat bei Erwachsenen (PRITCHARD (89)) und eine Vergleichsstudie mit Fe^{2+} -Fumarat, -Succinat und -Sulfat bei 53 Kindern (BENDER-GÖTZE (6, 8)).

Lt. einer Studie von HEINRICH und GABBE (51) über die Bioverfügbarkeit des Eisens in oralen Eisenpräparaten wird aus oralen Eisenpräparaten mit verzögerter Eisenfreisetzung im Dünndarm nur etwa halb soviel Fe^{2+} wie aus einem Fe^{2+} -Präparat mit schneller Fe^{2+} -Freisetzung im Magen resorbiert. Bei dreiwertigen Eisenpräparaten wurde nur 1/7 bis 1/20 der Eisenmenge resorbiert, die aus einem Fe^{2+} -Präparat mit schneller Fe^{2+} -Freisetzung resorbiert werden kann. Als effektivere orale Eisentherapie wird deshalb die mit wässrigen Fe^{2+} -Lösungen oder die von sich im Magen sofort auflösenden Fe^{2+} -Präparaten angesehen.

Die AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (24) empfiehlt eine Eisengabe von 1mg/kg Körpergewicht für Reifgeborene und 2mg/kg Körpergewicht für Frühgeborene bis zu 15mg/Tag. Die Eisenbeigabe sollte nicht später als nach 4 Monaten

bei Reifgeborenen und nicht später als nach 2 Monaten bei Frühgeborenen beginnen. LÜNDSTROM, U., SIIMES, M.A. und DALLMAN, P.R. (70) empfehlen, daß alle Frühgeborenen einen Eisenanteil von 2 bis 3mg/kg/Tg zur Nahrung im Alter von 2 Wochen erhalten, wenn sie einen Eisenmangel aufweisen und weiterhin bis zum Alter von 2 Lebensmonaten, falls notwendig. Meistens wird einer Eisengabe bei Frühgeborenen zugestimmt. Es bestehen aber unterschiedliche Ansichten darüber, ob mit der Eisengabe so frühzeitig begonnen werden muß, obwohl Eisen in diesem Alter resorbiert wird (DAUNCEY, M.J. et al. (31)).

Wir versuchten in unserer Studie bei Früh- und Reifgeborenen innerhalb des 1. Lebensjahres durch verschiedene Maßnahmen einen Eisenmangel zu verhindern.

43 der an der Studie beteiligten Kinder erhielten Eisensulfattropfen (2mg/kg Körpergewicht) ab 2. Lebensmonat (Frühgeborene) bzw. ab 4. Lebensmonat (Reifgeborene) zwischen oder vor den Mahlzeiten.

15 Säuglingen wurde eine Häminsuspension in der gleichen Dosierung zu den Mahlzeiten verabreicht und ab dem gleichen Zeitpunkt. Die Eisenprophylaxe wurde bei beiden Gruppen bis zum Ende des ersten Lebensjahres durchgeführt.

6 Kinder wurden gestillt, erhielten somit das Eisen der Muttermilch.

19 Kinder ohne Eisentherapie dienten als Vergleichsgruppe.

5.1.2. Eisenzufuhr durch Muttermilch

Kleinkinder konsumieren kein Serumeisen und die Hauptdiät ist die Milch. Muttermilch enthält ca. 76µg Eisen/100ml, die Kuhmilch im Vergleich dazu nur 50µg/100ml (DHSS (32), SCHÄFER (103)). Der größte Anteil des Eisens in der Muttermilch liegt als kleinmolekulare Form vor, aber auch ein beträchtlicher Teil als lipidgebunden und ein kleiner Teil als lactoferrinegebunden (FRANSSON und LÖNNERDAL (38)). Der Eisengehalt korreliert mit dem Fettgehalt, aber steht nicht in Relation zum mütterlichen Eisenstatus (PICCIANO et al. (88)). Die Resorption des limitierten Eisens in der Brustmilch ist in den ersten 3 Lebensmonaten sehr effektiv und variiert zwischen 20% und 80% (MC MILLAN, LANDAW und OSKI (76), SAARINEN, SIIMES und DALLMAN (97), SAARINEN UND SIIMES (98), GARRY et al. (40)). Es ist bekannt, daß die Zusatzkost diese hohe Eisenausschöpfung reduziert (SAARINEN und SIIMES (98), OSKI und LANDAW (84)). GARRY et al. (40) fanden jedoch auch, daß nur 10% des Muttermilcheisens im Alter von 3 bis 6 Lebensmonaten resorbiert wurde, aber 81% im Alter von unter 3 Lebensmonaten und daß diese niedrige Resorptionsrate auch dann zu finden war, wenn keine Beikost verabreicht wurde. Die Eisenresorption von Kuhmilch beträgt ca. 10% und nur 4 - 7% von der Kindernahrung, obwohl der Eisengehalt in der Kindernahrung ca. 10mal so hoch ist wie der in der Muttermilch. Das Stillen der Kinder erhält einen normalen Eisenstatus bis zum Alter von 6 Lebensmonaten, aber anschließend sind Serumferritin und Hämoglobin laut BURMAN (17) bei gestillten Kindern niedriger als bei jenen, die eisenangereicherte Nahrung erhielten.

Uns standen lediglich Eisenparameter von 6 gestillten Kindern während des 1. Lebensjahres zur Verfügung, wobei sich keine Hinweise für einen Eisenmangel ergaben, d.h. auch keine signifikant niedrigeren Blutwerte im Vergleich mit denen von Kindern mit Eisentherapie.

5.2. Auswahl der Patienten

Wesentlich erschien uns eine strenge Beschränkung auf Kinder ohne Anämie, Blutverluste, chronische Erkrankungen und Infektionen, um von den Patienten möglichst vergleichbare Ausgangswerte zu erhalten. Infektionen können außerdem die Eisenresorption beeinflussen (BENDER-Götze et al. (6)). Wir verfolgten bei unseren Patienten während dem Zeitraum des ersten Lebensjahres die Veränderungen der Eisenparameter mit und ohne Eisentherapie.

Von 41 Kindern zwischen dem 2. und 14. Lebensjahr, die ebenfalls den obengenannten diagnostischen Kriterien entsprechen mußten, wurden Eisenparameter ermittelt, um Vergleichswerte für Normbereiche bei Kindern ohne Eisenmangelanämie zu erhalten (siehe Tabelle 30).

5.3. Eisenparameter und ihre Schwankungen

Das Gesamtkörpereisen steigt von 250 bis 300mg beim Neugeborenen bis zu 3,5 - 4g beim erwachsenen Mann; das entspricht einer Zunahme von 0,5mg pro Tag während der Kindheit und Adoleszenz (SADDI und SCHAPIRA (99)). Der Eisenbedarf ist ähnlich dem, der erforderlich ist, um den Eisenverlust während der Menstruation zu ersetzen.

Auf das Körpergewicht bezogen beträgt das Gesamtkörper-eisen zum Zeitpunkt der Geburt im Durchschnitt 78mg/kg Körpergewicht (JOSEPHS (56)), beim Erwachsenen dagegen ca. 50mg/kg KG (BOTHWELL et al., 1979 (13)). Das Gesamtkörpereisen schwankt zwischen 50mg bei einem 1kg schweren Frühgeborenen und 372mg bei einem Reifgeborenen mit einem Gewicht von 4,11kg.

Andere Faktoren, die sich auf den Meßwert für das Gesamtkörpereisen zum Zeitpunkt der Geburt auswirken, sind die unterschiedlichen Werte für Nabelschnur-Hämoglobin und die Wertverschiebung bei der Abklemmung (vgl. BURMAN (14, 17) und JOSEPHS (56)).

Bei Frühgeborenen ist das Nabelschnurhämoglobin niedriger als bei Reifgeborenen (BURMAN (17)), außerdem scheinen die Werte je nach Geschlecht unterschiedlich zu sein (BURMAN und MORRIS (16)).

Das Neugeborene erwirbt den größten Teil seines Eisens in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft, wo es auch sein höchstes Gewicht erreicht. Übereinstimmung herrscht darüber, daß ein Eisenmangel der Mutter sich nicht auf das Eisendepot des Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt auswirkt (DALLMAN, SIMES und STEKEL (29), FOULKES und GOLDIE (37)). Es wurden jedoch Fälle beschrieben, bei denen die Kinder von Müttern mit Eisenmangel bei der Geburt ein erniedrigtes Nabelschnurhämoglobin (SINGLA et al. (106)), ein erniedrigtes Nabelschnurferritin (KELLY, MACDONALD and MC DOUGAL (64)), sowie ein erniedrigtes Serumeisen und eine erniedrigte Transferrinsättigung (SINGLA, CHAND und AGARWAL (106)) aufwiesen.

Nach der Geburt kommt es zu einer Neuverteilung des Gesamtkörpereisens. Eine Knochenmarksaplasie tritt auf und das zirkulierende Hämoglobin reduziert sich von 17g/dl bei der Geburt auf ca. 11g/dl in der 6. Lebenswoche (GAIRDNER, MARKS und ROSCOE (39)). Trotz des Hämoglobinabfalls bleibt die Sauerstoffsättigung des Gewebes erhalten, da das Freisetzungsvermögen von Sauerstoff im Blut ansteigt (STOCKMAN und OSKI (108)). Das Gewebe-Eisen steigt in den ersten sechs Lebenswochen, während das Hämoglobin-Eisen fällt. Zum Vergleich wurde dabei der Wert des Leber-Eisens herangezogen (LINTZEL, RECHENBERGER und SCHEIRER (68)) und neuerdings auch das Serumferritin (SIIMES, ADDIEGO und DALLMAN (105), DIETZFELBINGER (33)).

Die breitgestreuten und logarithmisch verteilten Normalwerte des Serumferritins (30 - 220µg/l) werden im wesentlichen vom Alter und Geschlecht beeinflusst. Bei Männern (106µg/l) liegen die Durchschnittswerte deutlich höher als bei Frauen (69µg/l), so daß sie gut mit den für beide Geschlechter bekannten Unterschieden des Gesamtkörpereisens übereinstimmen. Im Kindesalter korreliert das Serumferritin auch mit den wachstumsbedingten Schwankungen der Eisendepots (DIETZFELBINGER (33)).

Neugeborene haben den Erwachsenen vergleichbare Normalwerte, auch dann, wenn bei der Mutter eine Eisenmangelanämie bestanden hat. Serumferritin und Lebereisendepot fallen anschließend infolge der wachstumsbedingten Steigerung des Eisenbedarfs, nachdem sie in den ersten 6 Lebenswochen vorübergehend anstiegen, bis zum Ende des ersten Lebensjahres deutlich ab (DIETZ-

FELBINGER (33)). Erst vom 10. Lebensjahr an kommt es wieder zu einer allmählichen Angleichung an Erwachsenenwerte (BENDER-GÖTZE (7,9)). Nach dem 15. Lebensjahr treten dann die geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Normalbereichen hervor. Serumferritin-Werte unter $10\mu\text{g/l}$ beweisen jedoch ausnahmslos bei allen Altersstufen einen Eisenmangelzustand (DIETZFELBINGER (33)).

Wie häufig der Eisenmangel bei Kindern ist, ist nicht exakt zu beurteilen, denn viele Kleinkinder, die gesund zu sein scheinen, weisen einen Eisenmangel auf, wenn man bei der hämatologischen Untersuchung Erwachsenen-Standardwerte zugrundelegt. Die Häufigkeit hängt deshalb sehr von den diagnostischen Kriterien ab (HUNTER und SMITH (53)) und möglicherweise bestehen auch Rassenunterschiede (DALLMAN et al. (30)).

GRAITCER, GOLDSBY und NACHAMAN (43) verglichen Hb- und Hämatokrit-Werte von 13.040 Kindern. Bei alleiniger Zugrundelegung des Hämatokrits wurde bei den Kindern in 1 bis 10% der Fälle eine Anämie bei normalen Hämoglobinwerten diagnostiziert und in 20 - 50% der Fälle nicht, obwohl eine Anämie aufgrund niedriger Hb-Werte anzunehmen war.

5.4. Höhere Eisenparameter während der Eisentherapie

Als zuverlässiger Indikator für den Eisenmangel hat sich Ferritin bewährt. Wir stellten bei unserer Untersuchung fest, daß bereits im 4. - 5. Lebensmonat bei den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $<1500\text{g}$ das Ferritin auf Grund der Eisensulfat-Therapie signi-

fikant im Vergleich mit dem der Gruppe ohne Eisentherapie angestiegen war. Diese signifikant erhöhten Werte (bei einem deskriptiven P-Wert von $\leq 0,05$) waren auch im 6. - 7. und 10. - 12. Lebensmonat zu errechnen. Bei den Säuglingen mit einem Geburtsgewicht von 1500 - 2500g waren erst ab 6. - 7. Lebensmonat signifikant erhöhte Ferritinwerte beim Vergleich der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe mit der ohne Eisentherapie zu erhalten und ebenfalls ein signifikant erhöhter Ferritin-Mittelwert der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe im 4. - 5. Lebensmonat beim Vergleich mit der Häminsaftgruppe. Die reifgeborenen Kinder zeigten im 8. - 9. Lebensmonat unter Fe^{2+} -Sulfat-Therapie signifikant erhöhte Ferritinwerte sowohl im Vergleich mit der Häminsaftgruppe als auch mit der Gruppe ohne Eisentherapie. Es wurden somit in allen 3 Gewichtsgruppen nach Eisenmangelprophylaxe mit Fe^{2+} -Sulfat signifikant höhere Ferritin-Mittelwerte erreicht. Die Werte sind jedoch nicht so hoch wie sie z.B. bei SIIMES et al. (105) angegeben wurden. Wir fanden lediglich Mittelwerte bei gesunden Kindern am Ende des 1. Lebensjahres von $28 \pm 2,7\text{ng/ml}$. Möglicherweise liegt die Ursache für die unterschiedlichen Ferritinwerte einzelner Autoren an einer unterschiedlichen Ferritinbestimmung, da es bis heute keine internationale Standardisierung der Ferritinbestimmung gibt (KALTWASSER (62)).

LUNDSTRÖM et al. (70) fanden 1977 bei Studien mit Frühgeborenen, daß man mit einer kontinuierlichen Gabe von Eisensulfat-Tropfen die Entwicklung eines latenten Eisenmangels verhindern kann. LUNDSTRÖM et al. (70) erhielten

bereits im 2. Lebensmonat bei ihren Maßnahmen zur Eisenprophylaxe signifikant höhere Serumferritinwerte der behandelten Frühgeborenen. Im 6. Lebensmonat betrug der Serumferritinspiegel unter Eisenmangelprophylaxe 42ng/ml. Bei unserer Untersuchung lag dieser bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ im 4. - 5. Lebensmonat bei $28 \pm 5,8\text{ng/ml}$ und im 6. - 7. Lebensmonat bei $17 \pm 3,6\text{ng/ml}$ unter Fe^{2+} -Sulfattherapie. Die Differenz liegt wahrscheinlich an der Methode der Ferritinbestimmung und daran, daß LUNDSTRÖM et al. (70) bei ihrer Untersuchung zusätzlich zur Eisenmangelprophylaxe mit Eisensulfat noch eisenangereicherte Nahrung über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg verabreichten. Die Eisenmangelprophylaxe erfolgte ab der 2. Lebenswoche und wurde bis zum 6. Lebensmonat fortgesetzt. Das Eisensulfat wurde nach dem Körpergewicht verabreicht und zwar 2mg Eisensulfat pro kg Körpergewicht. Gleichzeitig erhielten die Kinder ein Vitaminpräparat (Vitamin A, D, C, E). Eine Beikost wurde ab dem 3. Lebensmonat gegeben. Die Hauptnahrung war Muttermilch, nach dem Abstillen bekamen die Kinder eisenangereicherte Nahrung. Ab 3. Lebensmonat waren auch die Werte des Hämoglobins, MCV und Transferrinsättigung signifikant höher als bei der Gruppe der nicht mit Eisen behandelten Kinder.

Wir hatten die Eisenprophylaxe erst ab 2. Lebensmonat (bei Frühgeborenen) bzw. ab 4. Lebensmonat (bei Reifgeborenen) begonnen, wobei sich unter der Fe^{2+} -Sulfattherapie keine Ferritinmittelwerte im Eisenmangelbereich zeigten. Der Einsatz einer Eisenprophylaxe ab diesem Zeitpunkt erscheint daher ausreichend.

Ein Verlaufsvergleich unserer erhaltenen Ferritinwerte mit

denen aus der Arbeit von LUNDSTRÖM et al. (70) bis zum Ende des ersten Lebensjahres der Kinder ist leider nicht möglich, weil von letzterer Studie nur Verlaufskontrollen bis zum Ende des 6. Lebensmonats vorliegen. Bei unseren eigenen Vergleichsgruppen konnten wir frühestens ab 4. - 5. Lebensmonat (bei Frühgeborenen) und spätestens ab 8. - 9. Lebensmonat (bei Reifgeborenen) signifikant höhere Serumferritinwerte unter Fe^{2+} -Sulfat-Therapie finden (vgl. auch Tab. 29).

Weitere zusätzlich zum Ferritin überprüften Eisenparameter waren vor allem in ihrer Gesamtheit und beim Vergleich mit dem Verlauf der jeweiligen Ferritinwerte während des Untersuchungszeitraums aufschlußreich.

Die bei den Häminsafgruppen mit einem Geburtsgewicht von $< 1500\text{g}$ und $1500 - 2500\text{g}$ beobachteten signifikant höheren Hb_E -Werte in unserer Studie beim Vergleich mit denen der entsprechenden Eisensulfat-Gruppen und der Gruppen ohne Eisentherapie sind Zufallsbefunde, die sich im weiteren Verlauf nicht mehr zeigten und die keine Schlußfolgerungen zulassen, da sie zu einem Zeitpunkt auftraten, zu dem noch keine oder erst kurze Zeit Eisengaben erfolgten.

Bei den Verlaufsbeobachtungen bestätigte sich das bereits von den Ferritinwerten ableitbare Ergebnis, daß die von uns durchgeführte Eisenmangelprophylaxe mit Häminsaf nicht ausreicht, um signifikant bessere Eisenparameter zu erhalten als bei den Gruppen ohne Eisentherapie. Bei der Häminsaf-Gruppe mit einem Geburtsgewicht von $1500 - 2500\text{g}$ bestanden im 6. - 7. Lebensmonat signifikant höhere TEBK-Werte als Reaktion auf den bereits im 4. - 5. Lebens-

monat aufgetretenen Eisenmangel. (Der Ferritinmittelwert lag mit $10 \pm 2,9\text{ng/ml}$ im 4. - 5. Lebensmonat im Eisenmangelbereich und signifikant unter dem der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe bei einem deskr. P-Wert $\leq 0,05$). Auch die bereits im 2. - 3. und 4. - 5. Lebensmonat signifikant höheren Transferrin-Mittelwerte der Häminsafgruppe könnten schon als reaktives Geschehen auf Grund der rapide sinkenden Eisendepots (siehe Tabelle 26 über Ferritinwerte) angesehen werden.

Auch die im 4. - 5. Lebensmonat zu beobachtenden signifikant höheren Transferrin-Mittelwerte der Eisensulfatgruppe mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ beim Vergleich mit den Mittelwerten der entsprechenden Gruppen ohne Eisentherapie bzw. Häminsaftherapie sind auf das rapide Absinken der Eisendepots um diesen Zeitraum zurückzuführen.

Der im 8. - 9. Lebensmonat signifikant niedrigere MCV-Mittelwert bei der Häminsafgruppe (Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$) von $81 \pm 2,2\mu\text{m}^3$ beim Vergleich mit der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe ist ebenfalls ein Zeichen für den Eisenmehrbedarf der Häminsafgruppe. Dieses Ergebnis stimmt mit der Verlaufsbeobachtung bei den Ferritinmittelwerten überein. Der Ferritinmittelwert bei der Häminsafgruppe war im Verlauf bis zum 8. - 9. Lebensmonat mit $11 \pm 3,2\text{ng/ml}$ auf seinen für diese Gruppe niedrigsten Wert abgesunken.

Bei den gestillten Kindern wurden im 10. - 12. Lebensmonat die signifikant höchsten Hk-Werte, sowohl beim Vergleich mit der Gruppe ohne Eisentherapie als auch mit der Hämin-

saftgruppe und der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe, erreicht. Dieses Ergebnis stimmt mit den übrigen Eisenparametern der gestillten Kinder überein, wobei sich bei letzteren allerdings keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse beim Vergleich mit den übrigen Gruppen erbringen ließen.

Bei der Gruppe ohne Eisentherapie (Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$) fiel der beim Vergleich mit der Fe^{2+} -Sulfat-Gruppe und der Häminsäftgruppe signifikant höhere Serumeisenwert von $86 \pm 7\mu\text{g}/100\text{ml}$ im 10. - 12. Lebensmonat auf. Er kann ein Anzeichen dafür sein, daß sich zu diesem Zeitpunkt der an Hand der Ferritinwerte nachweisbare Eisenmangel (Ferritinmittelwert $7 \pm 2\text{ng/ml}$) zurückbildet. Diese Vermutung stimmt auch damit überein, daß wir bei dieser Frühgeborenen-Gruppe nach dem 12. Lebensmonat einen Anstieg des Ferritinmittelwertes auf $11 \pm 2,5\text{ng/ml}$ verzeichneten. Eine längere Verlaufsbeobachtung wäre hier sinnvoll.

Leider standen uns keine Eisenparameter für eine weitere Verlaufsbeobachtung zur Verfügung. Wir hatten jedoch Eisenparameter von 41 Kindern zwischen 2 und 14 Jahren, bei denen keine Anämie, kein Infekt, keine chronische Erkrankung und keine Mangelernährung vorlag, erhalten. Unabhängig vom Lebensalter ergab sich dabei eine große Schwankungsbreite der Ferritinwerte. Der Ferritinmittelwert lag bei $31 \pm 18,4\text{ng/ml}$, der niedrigste Wert bei 4ng/ml ($< 10\text{ng/ml}$ = prälatenter Eisenmangel) und der höchste Ferritinwert bei 100ng/ml . Die übrigen üblichen Eisenparameter wurden ebenfalls zusammengestellt. Sie sind vor allem in ihrer Gesamtheit und im Vergleich mit den Ferritinwerten bei Verlaufsbeobachtungen von Eisenveränderungen aufschlußreich.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Frühere Untersuchungen haben ergeben, daß reifgeborene Kinder ab dem 6. Lebensmonat, frühgeborene Kinder ab dem 4. Lebensmonat einen prälatenten Eisenmangel entwickeln. Die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung war, ob bei Säuglingen (Früh- und Reifgeborenen) unter einer kontinuierlichen Gabe von 2mg Fe pro kg Körpergewicht und Tag in Form von Fe^{2+} -Sulfat-Tropfen bzw. Häminsuspension ab dem 2. Lebensmonat (bei Frühgeborenen) bzw. ab dem 4. Lebensmonat (bei Reifgeborenen) das Auftreten eines prälatenten Eisenmangels (mit Ferritinwerten $< 10\text{ng/ml}$) verhindert werden kann und wie die Eisenverhältnisse bei länger als 6 Monate gestillten Kindern sind. Verlaufsbeobachtungen wurden über den Zeitraum von einem Jahr mittels Erythrozytenindices, Serumeisen, TEBK, Transferrin und Ferritin durchgeführt, wobei sich das Ferritin als sensibler Indikator für Eisenveränderungen bewährte. Als Kontrollgruppe dienten 19 Kinder, die nicht mit Eisen behandelt wurden. Weiterhin wurden Eisenparameter von 41 Kindern zwischen 2 und 14 Jahren gesammelt, um die im Kindesalter auftretenden Schwankungsbreiten der Eisenparameter zu erfassen. Es wurden lediglich Werte von Kindern gesammelt, die weder an einem Infekt noch einer Eisenmangelanämie litten, so daß davon ausgegangen werden kann, daß die Schwankungen im Normbereich liegen.

Insgesamt 43 Kinder wurden bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres mit Eisensulfat behandelt. Nach Geburtsgewicht unterteilt waren es 7 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500, 27 Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500 und 2500g und 9 Kinder mit einem Geburtsgewicht größer als 2500g.

15 Kinder erhielten eine Häminsuspension (7 Kinder mit einem Geburtsgewicht von $< 1500\text{g}$, 5 Kinder mit einem Geburtsgewicht von $1500 - 2500\text{g}$ und 3 Kinder mit einem Geburtsgewicht $> 2500\text{g}$).

Nur von 6 gestillten Kindern konnten teilweise Eisenparameter erhalten werden.

Keine Eisentherapie fand bei 19 Säuglingen (8 Säuglinge mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g , 8 mit einem Geburtsgewicht von $1500 - 2500\text{g}$ und 3 mit einem Geburtsgewicht von über 2500g) statt.

Von den beschriebenen Probanden wurden regelmäßig über das 1. Lebensjahr Eisenparameter erhalten. Ursprünglich war eine größere Anzahl von Kindern in die Studie aufgenommen worden. Leider lagen uns jedoch aus unterschiedlichen Gründen nicht die erforderlichen Eisenparameter vor (vgl. 4.4.).

Signifikante Unterschiede der Ferritinwerte traten bei den Vergleichsgruppen nach unterschiedlicher Zeit auf (deskr. P-Wert $\leq 0,05$). Die Effektivität der Fe^{2+} -Sulfat-Therapie ließ sich dabei bestätigen, nicht jedoch die der Häminsaftherapie.

Beim Vergleich der Patienten, die Fe^{2+} -Sulfat erhalten hatten, mit denen ohne Eisentherapie, trat bei den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ ein signifikant höherer Ferritinwert im 4. - 5. Lebensmonat, 6. - 7. Lebensmonat und 10. - 12. Lebensmonat unter der Fe^{2+} -Sulfat-Therapie auf.

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 1500 - 2500g wiesen signifikant höhere Ferritinwerte bei Fe^{2+} -Sulfat-Gabe ab 6. - 12. Lebensmonat auf und Reifgeborene - Geburtsgewicht $> 2500\text{g}$ - lediglich im 8. - 9. Lebensmonat. Letztere zeigten nicht nur signifikant höhere Werte (desk. P-Wert $\leq 0,05$) beim Vergleich mit der Gruppe ohne Eisentherapie auf sondern auch beim Vergleich mit der Häminsafthgruppe.

Ein Absinken des Serumferritins im Verlauf, als Zeichen des Eisenverbrauchs, wurde auch unter Fe^{2+} -Sulfat-Therapie bei den Geburtsgewichtsgruppen von $< 1500\text{g}$ und 1500 - 2500g bis zum 8. - 9. Lebensmonat beobachtet und bei den Reifgeborenen - Geburtsgewicht $> 2500\text{g}$ - bis zum 10. - 12. Lebensmonat. Die Verlaufsform war jedoch milder als bei Patienten mit Häminsafththerapie oder ohne Eisengabe.

Bei den Gruppen mit Eisensulfat-Therapie traten keine Ferritinmittelwerte auf, die auf einen prälatenten Eisenmangel (Ferritinwerte $< 10\text{ng/ml}$) hinweisen. Der niedrigste Ferritinmittelwert betrug $14 \pm 1,6\text{ng/ml}$. Er ergab sich bei den Frühgeborenen - Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ - im 8. - 9. Lebensmonat.

Bei Häminsafthgabe sanken die Ferritinwerte bis in den Eisenmangelbereich ab. Die niedrigsten Ferritinmittelwerte wurden bei der Geburtsgewichtsgruppe von 1500 - 2500g im 4. - 5. Lebensmonat ($10 \pm 2,9\text{ng/ml}$) und 8. - 9. Lebensmonat ($10 \pm 1,9\text{ng/ml}$) erhalten. Bei den anderen beiden Geburtsgewichtsgruppen lagen die Ferritinmittelwerte etwas höher. Die Ferritinwerte von nicht mit Eisen behandelten Patienten sanken sogar bis auf $6 \pm 2,3\text{ng/ml}$ ab. Allerdings waren die Ferritinmittelwerte der Häminsafthgruppen und der Gruppen ohne Eisentherapie nicht signifikant unter-

schiedlich (deskr. P-Wert $\leq 0,05$).

Bei gestillten Kindern fanden sich auch während des ebenfalls beobachteten Ferritinabfalls im Verlauf keine Ferritinwerte unter $22 \pm 8,4 \text{ ng/ml}$ im 1. Lebensjahr. Leider konnten nur sechs Kinder stichprobenartig untersucht werden.

Wie bereits erwähnt, ist das Serumferritin ein sehr empfindlicher Eisenparameter und bewährte sich als Indikator für die Eisenvorräte. Die übrigen Eisenparameter waren vor allem im Zusammenhang mit einer Verlaufsbeobachtung und im Vergleich mit den Ferritinwerten aufschlußreich. Dabei bestätigte sich u.a. das bereits von den Ferritinwerten erhaltene Ergebnis, daß die von uns durchgeführte Eisenmangelprophylaxe mit Häminsäure nicht ausreichte, um signifikant bessere Eisenparameter zu erhalten als bei den Gruppen ohne Eisentherapie. Die kontinuierliche Fe^{2+} -Sulfatgabe war jedoch eine wirksame Maßnahme, um einen Eisenmangel zu verhindern. Sie sollte bis zum Ende des ersten Lebensjahres erfolgen. Gastrointestinale Beschwerden als Nebenwirkung einer Eisentherapie können auftreten und wurden sowohl während der Fe^{2+} -Sulfat-Einnahme als auch bei Häminsäure-Gabe beobachtet. Die Häminsuspension erwies sich nicht als besser verträglich, wie wir angenommen hatten (vgl. Tab. 31).

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Addison, G.M., Beamish, M.R., Hales, C.N., Hodgkins, M., Jacobs, A., Llewellyn, P.:
An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Journal of clin. Pathology 25, 326 - 329 (1972).
2. Albers, H.:
Eisen bei Mutter und Kind. Leipzig: Thieme 1941
3. Albers, H.:
Zur Verhütung und Behandlung der alimentären sekundären Säuglingsanämie. Monatsschrift für Kinderheilkunde 90, 309 - 321 (1941).
4. Andelman, M.B., Gerald, P.S., Rambar, A.C., Kagan, B.M.:
Effects of early feeding of strained meat to prematurely born infants. A. M. A. Journal of Diseases of Children 52, 421 - 435 (1951).
5. Barry, D.M., Reeve, A.W.:
Iron and infection in the newborn. Lancet II, 1385 - 1386 (1974).
6. Bender-Götze, Ch., Ludwig, U., Schäfer, K.H.,
Cytochemische Knochenmarksbefunde und diagnostische $^{59}\text{Fe}^{2+}$ -Absorption während des akuten und chronischen Infektes im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 124, 305 - 307 (1976).

7. Bender-Götze, Ch.: Eisenmangel im Kindesalter.
Fortschritte der Medizin 98,
87 - 91 (1980).
8. Bender-Götze, Ch.: Therapie des Eisenmangels bei
Kindern mit 2wertigen Eisen-
salz-Dragees (Fe^{2+} -Fumarat,
-Succinat, -Sulfat), kon-
trollierte Doppelblind-Studie.
Fortschritte der Medizin 15,
590 - 593 (1980).
9. Bender-Götze, Ch.,
Laub, M.C., Sappert, S.: Serumferritinspiegel bei Früh-
und Neugeborenen unter ver-
schiedenen Ernährungsbedingungen.
Vortrag v. 29.9.83 (Boppard,
"Beihert-Symposion"), 66 - 74.
10. Berenbaum, M.C., Child,
K.J., Davis, B., Sharpa,
H.M., Tomich, E.G.: Animal and human studies on
ferrous fumarate, an oral
hematinic.
Blood 15, 540 - 550 (1960).
11. Bergmann, K.E., Bergmann,
R.L., Jung, G.: Vorkommen von Eisenmangel bei
einer Stichprobe Frankfurter
Kinder.
Monatsschrift der Kinderheil-
kunde 126, 184 - 190 (1978).
12. Betke, K.: Hämatologie der ersten Lebens-
zeit.
Ergebnisse der Inneren Medizin
9, 437 - 452 (1958).

13. Bothwell, T.H.,
Charlton, R.W.,
Cook, J.D., Finch, C.A.: Iron Metabolism.
Man. Chapter I. Oxford; Black-
well Scientific, 256 - 283 (1979).
14. Burman, D.: Iron requirements in infancy.
British Journal of Haematology
20, 243 - 247 (1971).
15. Burman, D.: Haemoglobin levels in normal
infants aged 3 - 24 months,
and the effect of iron.
Archives of Disease in Child-
hood 47, 261 - 271 (1972).
16. Burman, D., Morris, A.: Cord haemoglobin in low birth
weight infants.
Archives of Disease in Child-
hood 49, 483 - 385 (1974).
17. Burman, D.: Iron Deficiency in Infancy
and Childhood.
Clinics in Haematology -
Vol. 11, No. 2, 1102, 339 -
349 (1982).
18. Callender, S.T., Marney,
S.R., Warner, G.T.: Eggs and iron absorption.
Br. J. Haematol. 19, 657 -
665 (1970).
19. Chandra, R.K.: Reduced bactericidal capacity
of polymorphs in iron deficiency.
Arch. D. J. Child. 48, 864 -
866 (1973).

20. Chodorkoff, J., Intellectual status of children
Whitten, C.F.: with sickle cell anaemia.
Journal of Pediatrics 63, 29 -
34 (1963).
21. Committee on Nutrition: Iron supplementation for infants.
Pediatrics 58, 765 - 768 (1976).
22. Committee on Nutrition: On the feeding of supplemental
foods to infants.
Pediatrics (noch nicht ver-
öffentlicht).
23. Committee on Nutrition: Breast feeding.
Pediatrics 62, 591 - 601 (1978).
24. Committee on Nutrition: Relationship between iron status
and incidence of infection in
infancy.
Pediatrics 62, 246 - 249 (1978).
25. Commodities Reference Food for Peace.
Guide; Agency for Inter- Public Law 95 - 480, Title II.
national Development: US Congress, 95th Congress (1978).
26. Cook, J.D., Monsen, E.R.: Food iron absorption in human
subjects: III. Comparison of
the effect of animal proteins
on nonheme iron absorption.
Am. J. Clin. Nutr. 29, 859 -
867 (1976).

27. Dallman, P.R.: Effects of iron deficiency exclusive of anemia.
British Journal of Haematology 40, 179 - 185 (1978).
28. Dallman, P.R.: Inhibition of Iron Absorption by Certain Foods.
Am. J. Dis. Child 134, 453 - 454 (1980).
29. Dallman, P.R., Siimes, M.A., Stekel, A.: Iron deficiency in infancy and childhood.
American Journal of Clinical Nutrition 33, 86 - 118 (1980).
30. Dallmann, P.R., Barr, G.D., Allen, C.M., Shinefield, R.: Hemoglobin concentration in white, black and oriental children: is there a need for separate criteria in screening for anemia?
American Journal of Clinical Nutrition 31, 377 - 380 (1982).
31. Dauncey, M.J., Davies, C.G., Shaw, J.C.L., Urman, J.: The effect of iron supplements and blood transfusion on iron absorption of low birth weight infants fed pasteurised human breast milk.
Pediatric Research 12, 899 - 904 (1978).

32. Department of Health and Social Security: Present day practice in infant feeding.
Report on Health and social subjects - 20. London. HMSO (1980).
33. Dietzfelbinger, H.: Anwendungsgebiete der Serum-ferritinbestimmung.
DMW 107, 1441 - 1443 (1982).
34. Farquar, J.D.: Iron supplementation during first year of life.
Amer. J. Dis. Child 106, 201 - 206 (1963).
35. Fomon, S.: Infant Nutrition. W.B. Saunders.
Ed. 2. Philadelphia, 16 (1974).
36. Fomon, S.J., Filer, L.J. Jr., Anderson, T.A. et al.: Recommendations for feeding normal infants.
Pediatrics 63, 52 - 58 (1979).
37. Foulkes, J., Goldie, D.J.: The use of ferritin to assess the need for iron supplements in pregnancy.
British Journal of Obstetrics and Gynaecology (~~n~~och nicht veröffentlicht).
38. Fransson, G.B., Lönnnerdal, B.: Iron in human milk.
Journal of Pediatrics 96, 380 - 384 (1980).

39. Gairdner, D., Marks, J., Roscoe, J.D.: Blood formation in infancy. II. Normal erythropoiesis. Archives of Disease in Childhood 27, 214 - 221 (1952).
40. Garry, P.J., Owen, G.M., Hooper, E.M., Gilbert, B.A.: Iron absorption from human milk and formula with and without iron supplementation. Pediatric Research 15, 822 - 828 (1981).
41. Götze, Ch., Schäfer, K.H., Heinrich, H.C., Bartels, H.: Eisenstoffwechselstudien an Frühgeborenen und gesunden Reifgeborenen während des ersten Lebensjahres mit dem Ganzkörperzähler und anderen Methoden. Monatsschrift für Kinderheilkunde 118, 210 - 213 (1970).
42. Gorten, M.K., Hepner, R., Workman, J.B.: Iron metabolism in premature infants. I. Absorption and utilisation of iron as measured by isotope studies. Journal of Pediatrics 63, 1063 - 1071 (1963).
43. Graitcer, P.L., Goldsby, J.B., Nichaman, M.C.: Hemoglobins and hematocrits: are they equally sensitive in detecting anemias? American Journal of Clinical Nutrition 34, 61 - 64 (1981).

44. Heinrich, H.C., Bartels, H.: Bestimmungsmethoden und Normalbereiche der intestinalen Eisenresorption.
Klin. Wochenschrift 45, 553 - 558 (1967).
45. Heinrich, H.C., Gabbe, E.E., Whang, D.H.: Die Dosisabhängigkeit der intestinalen Eisenresorption bei Menschen mit normalen Eisenreserven und Personen mit prälatentem/latentem Eisenmangel.
Z.Naturforsch. 24b, 1301 - 1310 (1969b).
46. Heinrich, H.C.: Intestinal iron absorption in man: Methods of measurement, dose relationship, diagnostic and therapeutic applications (review).
Iron deficiency, pathogenesis, clinical aspects, therapy
213 - 294, London-New York: Academic Press (1970).
47. Heinrich, H.C., Gabbe, E.E., Kugler, G.: Comparative absorption of ferri-hemoglobin-⁵⁹Fe and ⁵⁹Fe³⁺/⁵⁹Fe²⁺ in humans with normal and depleted iron stores.
Europ. J. clin. Invest. 1, 321 - 327 (1971a).

48. Heinrich, H.C.: Dimensionierung einer optimalen oralen Eisenkompensationstherapie bei nichtblutenden Patienten mit normaler Gesamtkörper-⁵⁹Fe-Eliminationsrate.
Med. Klin. 68, 981 - 986 (1975a).
49. Heinrich, H.C.: Bioavailability of trivalent iron in oral iron preparations.
Arzneimittelforsch. 25, 420 - 426 (1975).
50. Heinrich, H.C.: Diagnostischer Wert der Radioeisenabsorption und des Serum-Ferritins bei Eisenmangel und Eisenüberladung.
Medizinische Welt 30, 89 - 97 (1979).
51. Heinrich, H.C., Gabbe, E.E.: Bioverfügbarkeit des Eisens in oralen Eisenpräparaten.
Münch. med. Wschr. 35, 1104 - 1108 (1979).
52. Heinrich, H.C., Gabbe, E.E., Whang, D.H., Bender-Götze, Ch., Schäfer, K.H.: Ferrous and Hemoglobin-⁵⁹Fe-Absorption from Supplemented Cow Milk in Infants with Normal and Depleted Iron Stores.
Z. Kinderheilk. 120, 251 - 258 (1975).
53. Hunter, R.E., Smith, N.J.: Hemoglobin and hematocrit values in iron deficiency in infancy.
Journal of Pediatrics 81, 710 - 713 (1972).

54. Jacobs, A.: Iron deficiency anaemia.
Iron in Biochemistry and Medicine, Academic Press, New York (1974). Hrsg. A. Jacobs, M. Woodward).
55. Josephs, H.W.: Iron Metabolism in infancy
- I - Factor influencing iron retention on ordinary diets
- II - The retention and utilization of medicinal iron.
Publ. of the John Hopkins Hospital 167, 145 - 210 (1939).
56. Josephs, H.W.: The Iron of the Newborn Baby.
Acta Paediatrica 48, 403 - 418 (1959).
57. Judisch, J.M., Naiman, J.C., Oski, F.A.: The fallacy of the fat iron-deficient child.
Pediatrics 37, 987 - 993 (1966)
58. Kalmin, N.D., Robson, E.B., Bettigole, R.E.: Serum Ferritin and Marrow Iron Stores.
New York State Journal of Medicine 20, 1052 - 1055 (1978).
59. Kaltwasser, J.P., Werner, E., Becker, H.: Serumferritin als Kontrollparameter bei oraler Eisentherapie.
Deutsche med. Wochenschrift 102, 1150 - 1155 (1977).

60. Kaltwasser, J.P., Die radioimmunologische
Werner, E.: Messung von Ferritin im Serum
und ihre klinische Bedeutung.
Klin. Wschr. 55, 1103 - 1107,
(1977).
61. Kaltwasser, J.P.: Diagnostische Bedeutung der
Ferritin-Bestimmung im Serum.
Bioscientia Bericht 14, 1 - 10
(1979).
62. Kaltwasser, J.P., Serum-Ferritin
Werner, E.: Springer Verlag (1980).
63. Kaltwasser, J.P.: Indikation zur Serumferritin-
Bestimmung.
DMW-Praxis-Forum 10, 319-321 (1980).
64. Kelly, A.M., Observations on maternal and
Macdonald, D.J., foetal ferritin concentrations
Mc Dougall, A.N.: of term.
British Journal of Obstetrics
and Gynaecology 85, 338 - 343
(1978).
65. Koerper, M.A., Serum iron concentration and
Dallman, P.R.: transferrin saturation in the
diagnosis of iron deficiency
in children: Normal develop-
mental changes.
The Journal of Pediatrics 91,
870 - 874 (1977).

66. Layrisse, M., Food iron absorption: Iron
Martinez-Torres, C.: supplementation of food.
In: Progress in Hematology.
Eds.: Brown, E.B., Moore, E.V.:
Progress in Hematology. New York,
Grune and Stratton Inc. vol VII,
137 - 160 (1971).
67. Lintzel, W.: Über den Eisenbedarf des Menschen.
Zeitschrift für Biologie 89,
342 - 353 (1929).
68. Lintzel, W., Über den Eisenstoffwechsel des
Rechenberger, J., Neugeborenen und des Säuglings.
Scheirer, E.: Zeitschrift für die gesamte ex-
perimentelle Medizin 113, 591 - 612
(1944).
69. Logothetis, J., Body growth in Cooley's anemia
Lowenson, R.B., with a correlative study as to
Augostaki, O.: other aspects of the illness in
138 cases.
Pediatrics 50, 92 - 99 (1972).
70. Lundström, U., At what age does iron supplemen-
Siimes, M.A., tation become necessary in low-
Dallman, P.R.: birth-weight infants?
The Journal of Pediatrics 91,
878 - 883 (1977).

71. Mackay, H.M.M.: Nutritional anaemia in infancy with special reference to iron deficiency.
Medical Research Council Report 157, 7 - 24, London (1931).
72. Mackler, B., Person, R., Miller, L.R., Inamdar, A.R., Finch, C.A.: Iron deficiency in the rat: Biochemical studies of brain metabolism.
Ped. Research 12, 217 - 225 (1978).
73. Magnusson, J.K.: Zur Kenntnis der Blutveränderungen bei Frühgeborenen.
Acta paed. suppl 18, 23 - 29 (1935).
74. Marner, T.: Haemoglobin, erythrocytes and serum iron values in normal children 3 - 6 years of age.
Acta Paediat. Scand. 58, 363 - 368 (1969).
75. Marshall, W.A., Tanner, J.M.: Variations in pattern of pubertal changes in girls.
Archives of Disease in Childhood 74, 291 - 303 (1969).
76. Mc Millan, J.A., Landaw, S.A., Oski, F.A.: Iron sufficiency in breast-fed infants and the availability of iron from human milk.
Pediatrics 58, 686 - 691 (1976).

77. Melhorn, D.K., Vitamin E-dependent anemia in
Gross, S., Childers, G.: the premature infant. I. Effects
of large doses of medicinal iron.
J. Pediat. 79, 569 - 580 (1971).
78. Miles, L.E.M., Lipschitz, Measurement of Serum Ferritin by
D.A., Bieber, C.P., a 2-Site Immunoradiometric Assay.
Cook, J.D.: Analytical Biochemistry 61, 209 -
224 (1974).
79. Moe, P.M.: Iron requirements in infancy:
Longitudinal studies of iron
requirements during the first
year of life.
Acta Paediatr. 150, 9 - 67 (1963)
80. Monsen, E.R., Hallberg, Estimation of available
L., Layrisse, M., dietary iron.
Hegsted, D.M., Cook, American Journal of Clinical
J.D., Merty, W., Nutrition 31, 134 - 141
Finch, C.A.: (1978).
81. Munro, H.N., Linder, Ferritin: Structure, Bio-
M.C.: synthesis and role in iron
metabolism.
Physiological Reviews 58,
317 - 389 (1978).
82. Neave, M., Prior, The prevalence of anaemia in
I.A., Toms, V.: two Maori rural communities.
New Zeal Med J. 62, 20 - 28
(1963).

83. Oski, F.A.: The nonhematologic manifestations of iron deficiency. American Journal of Diseases of Children 133, 315 - 322 (1979).
84. Oski, F.A., Landaw, S.A.: Inhibition of iron absorption from human milk by baby food. American Journal of Diseases of Children 134, 459 - 460 (1980).
85. Oski, F.A., Stockman, J.A.: Anemia due to inadequate iron sources or poor iron utilization. Pediatric Clinics of North America 27, 237 - 252 (1980).
86. Oski, F.A., Honig, A.S., Helu, B.M., Howanitz, P.H.: Effect of iron deficiency without anemia on infant behavior. Ped. Research 15, 583 - 586 (1981).
87. Owen, G.M., Lubin, A.H., Garry, P.J.: Preschool children in the United States: Who has iron deficiency? The Journal of Pediatrics 79, 563 - 568 (1971).
88. Picciano, M.F., Calins, E.J., Garrick, J.R., Deering, R.H.: Milk and mineral intakes of breastfed infants. Acta Paediatrica Scandinavica 70, 189 - 194 (1981).

89. Pritchard, J.A.: Hemoglobin-regeneration in severe iron-deficiency anemia. J.Amer.med.Ass. 195, 717 - 720(1966).
90. Rao, K.V., Radhaiah, G., Association of growth status and the prevalence of anaemia in pre-school children. Indian Journal of Medical Research 71, 237 - 246 (1980).
91. Reinken, L., Droese, W., Konzentrationen von Hämoglobin, Stolley, H., van Oost, Hämatokrit und Serumeisen bei G.: gesunden Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis 16 Jahren. Monatsschrift für Kinderheilkunde 127, 628 - 634 (1979).
92. Rios, E., Hunter, R.E., The absorption of iron as Cook, J.D. et al.: supplements in infant cereal and infant formulas. Pediatrics 55, 686 - 693 (1975).
93. Rominger, E.: Die sekundärer Anämien im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 68, 156 - 180 (1937).
94. Rossander, L., Absorption of iron from breakfast meals. Hallberg, L., Björn-Rasmussen, E.: Am. J. Clin. Nutr. 32, 2484 - 2489 (1979).

95. Rybo, G. Menstrual loss of iron.
In: Iron Deficiency (Ed.:
Hallberg, L., Harworth, H.-G.,
Vannotti, A.) 163 - 171, London,
Academic Press (1970).
96. Saarinen, U.M., Iron absorption from infant
Siimes, M.A.: formula and the optimal level
of iron supplementation.
Acta Paediatr Scand 66, 719 -
722 (1977).
97. Saarinen, U.M., Iron absorption in infants:
Siimes, M.A., high bioavailability of breast
Dallman, P.R.: milk iron as indicated by the
extrinsic tag method of iron
absorption and by the concen-
tration of serum ferritin.
Journal of Pediatrics 91,
36 - 39 (1977).
98. Saarinen, U.M., Iron absorption from breast milk,
Siimes, M.A.: cow's milk, and iron supplemented
formula: an opportunistic use of
changes in total body iron de-
termined by hemoglobin, ferritin,
and body weight in 132 infants.
Pediatric Research 13, 143 - 147
(1979).

99. Saddi, R.,
Schapira, G.: Iron requirements during growth.
In: Iron Deficiency (Ed.: Hall-
berg, L., Harworth, H.G.,
Vannotti, A.) 183 - 198, London,
Academic Press (1970).
100. Schade, A.L.,
Caroline, L.: Raw hen eggs white and the role
of iron in growth inhibition of
Shigella dysenteriae, Staphylo-
coccus aureus, Escherichia coli
and Sacharomyces cerevisiae.
Science N.Y. 100, 14 - 17 (1944).
101. Schäfer, K.H.: Eisenstoffwechsel.
Monatsschrift für Kinderheil-
kunde 97, 142 - 144 (1949).
102. Schäfer, K.H.: Der Eisenstoffwechsel des
wachsenden Organismus.
Ergebnisse d. Inneren Medizin 4,
706 - 720 (1953).
103. Schäfer, K.H., Breyer,
A.M., Karte, H.: Das Spurenelement Eisen in Milch
und Milchmischungen.
Zeitschrift f. Kinderheilkunde 76,
501 - 510 (1955).
104. Schäfer, K.H.: Eisenstoffwechsel und exogener
Eisenbedarf.
Vortrag vom 27.11.1976 gehalten
in Schlangenbad, 10 - 27 (1976).

105. Siimes, M.A., Addiego, J.E., Dallman, P.: Ferritin in Serum: Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Overloading in Infants and Children.
Blood 43, 581 - 589 (1974).
106. Singla, P.N., Chand, S., Agarwal, K.N.: Cord serum and placental tissue iron status in maternal hypoferraemia.
American Journal of Clinical Nutrition 32, 1462 - 1465 (1979).
107. Sölvell, L.: Oral iron therapy - side effects.
In: Iron Deficiency. (Eds.: Hallberg, L., Harworth, H.-G., Vannotti, A.) 573 - 583, London, Academic Press (1970).
108. Stockman, J.A. III, Oski, F.A.: Physiological anaemia of infancy and the anaemia of prematurity.
Clinics in Haematology 7, 3 - 18 (1978).
109. Stockman, J.A. III: Infections and iron. Too much of a good thing.
American Journal of Diseases of Children 135, 18 - 20 (1981).
110. Swan, H.T., Jowett, B.A.: Treatment of iron deficiency.
Brit. Med. J. 782 - 785 (1959/II).

111. Thoenes, F., Aschaffenburg, R.: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Beih. Jb. der Kinderheilkunde 35, 110 - 125 (1934).
112. Waring, W.S., Werkman, C.H.: Iron requirement of heterotrophic bacteria. Arch. Biochem. 4, 75 - 77 (1944).
113. Weippl, G.: Eisenmangel. Monatsschrift der Kinderheilkunde 124, 271 - 275 (1976).

8. TABELLEN

Tab.1: Hb-Werte (g/dl) - Gewichtsgruppe < 1500g

Alter	Ohne Eisentherapie		Mit Hämisaft		Mit Fe ²⁺ -Sulfat		Gestillte Kinder		Deskr. P-Wert
	n ₁	m ± SEM	n ₂	m ± SEM	n ₃	m ± SEM	n ₄	m ± SEM	
0-2 Wo.	13	16,4 ± 0,8	8	15,5 ± 0,9	8	15,9 ± 0,8	-	-	-
4-6 Wo.	12	10,6 ± 0,2	11	10,6 ± 0,4	9	9,7 ± 0,6	-	-	-
2-3 Mte.	12	10,8 ± 0,5	10	11,0 ± 0,5	8	10,8 ± 0,5	-	-	-
4-5 Mte.	13	11,0 ± 0,3	10	11,4 ± 0,4	8	12,0 ± 0,5	-	-	-
6-7 Mte.	10	12,2 ± 0,4	7	12,2 ± 0,7	9	12,5 ± 0,6	-	-	-
8-9 Mte.	8	12,3 ± 0,4	6	12,2 ± 0,4	6	13,3 ± 0,3	-	-	-
10-12 "	8	12,7 ± 0,3	7	12,9 ± 0,2	7	12,5 ± 0,5	-	-	-

Tab.2: Hb-Werte (g/dl) - Gewichtsgruppe 1500 - 2500g

Alter	Ohne Eisentherapie		Mit Hämisaft		Mit Fe ²⁺ -Sulfat		Gestillte Kinder		Deskr. P-Wert
	n ₁	m ± SEM	n ₂	m ± SEM	n ₃	m ± SEM	n ₄	m ± SEM	
0-2 Wo.	17	16,3 ± 0,7	6	17,5 ± 0,7	22	15,4 ± 0,5	-	-	-
4-6 Wo.	13	11,2 ± 0,7	6	11,7 ± 1,1	23	10,5 ± 0,2	-	-	-
2-3 Mte.	13	10,9 ± 0,5	8	11,0 ± 0,4	23	10,5 ± 0,2	-	-	-
4-5 Mte.	13	11,2 ± 0,3	7	11,6 ± 0,2	20	11,7 ± 0,3	-	-	-
6-7 Mte.	14	11,7 ± 0,4	5	11,7 ± 0,5	19	12,0 ± 0,2	-	-	-
8-9 Mte.	9	11,6 ± 0,4	5	11,9 ± 0,3	22	12,4 ± 0,2	-	-	-
10-12 "	8	11,8 ± 0,5	5	12,8 ± 0,4	27	12,3 ± 0,2	-	-	-

Tab. 3: Hb-Werte (g/dl) - Gewichtsgruppe > 2500g

Alter	Ohne Eisentherapie		Mit Häminsaf		Mit Fe^{2+} Sulfat		Gestillte Kinder		Desk. P-wert
	n ₁	m $\pm$ SEM	n ₂	m $\pm$ SEM	n ₃	m $\pm$ SEM	n ₄	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	12	17,2 $\pm$ 0,8	4	16,2 $\pm$ 1,2	9	16,3 $\pm$ 0,8	-		-
4-6 Wo.	11	11,9 $\pm$ 0,6	-		9	11,7 $\pm$ 0,9	3	12,1 $\pm$ 0,7	-
2-3 Mte.	11	10,7 $\pm$ 0,3	5	10,8 $\pm$ 0,2	10	10,9 $\pm$ 0,5	6	11,8 $\pm$ 0,3	-
4-5 Mte.	6	12,0 $\pm$ 0,7	-		9	11,4 $\pm$ 0,3	5	11,8 $\pm$ 0,3	-
6-7 Mte.	9	12,1 $\pm$ 0,5	5	12,0 $\pm$ 0,5	10	12,1 $\pm$ 0,3	3	11,2 $\pm$ 0,1	-
8-9 Mte.	7	12,3 $\pm$ 0,5	5	11,5 $\pm$ 0,4	7	13,0 $\pm$ 0,4	-		-
10-12 Mte.	3	12,5 $\pm$ 0,8	3	12,2 $\pm$ 0,5	9	12,8 $\pm$ 0,4	3	12,5 $\pm$ 0,5	-

Tab. 5 : Erythrocyten-Werte (Mill/mm³) - Gewichtsgruppe 1500 - 2500g

Alter	Ohne Eisentherapie		Mit Häminsart		Mit Fe ²⁺ -Sulfat		Gestillte Kinder		Deskri.P-Wert
	n ₁	m ± SEM	n ₂	m ± SEM	n ₃	m ± SEM	n ₄	m ± SEM	
0-2 Wo.	14	5,0 ± 0,2	6	4,7 ± 0,2	22	4,5 ± 0,1	-		-
4-6 Wo.	11	3,6 ± 0,3	6	3,4 ± 0,2	23	3,3 ± 0,1	-		-
2-3 Mte.	15	3,6 ± 0,1	8	3,8 ± 0,1	23	3,4 ± 0,1	-		-
4-5 Mte.	13	3,9 ± 0,2	8	4,3 ± 0,2	19	4,0 ± 0,1	-		-
6-7 Mte.	14	4,1 ± 0,2	5	4,5 ± 0,2	18	4,0 ± 0,05	-		-
8-9 Mte.	9	4,1 ± 0,2	5	4,3 ± 0,1	19	4,2 ± 0,1	-		-
10-12 Mte.	8	4,3 ± 0,2	5	4,5 ± 0,1	26	4,4 ± 0,1	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 6 : Erythrocyten-Werte (Mill/mm³) - Gewichtsgruppe > 2500g

Alter	Ohne Eisentherapie		Mit Häminsafte		Mit Fe ²⁺ -Sulfat		Gestillte Kinder		Desk. P-Wert
	n ₁	m ± SEM	n ₂	m ± SEM	n ₃	m ± SEM	n ₄	m ± SEM	
0-2 Wo.	11	5,0 ± 0,3	4	4,6 ± 0,2	8	4,9 ± 0,2	-		-
4-6 Wo.	10	3,8 ± 0,2	-		8	3,6 ± 0,3	-		-
2-3 Mte.	10	3,5 ± 0,1	5	3,7 ± 0,2	9	3,6 ± 0,2	5	3,6 ± 0,2	-
4-5 Mte.	6	3,9 ± 0,3	-		9	3,8 ± 0,1	-		-
6-7 Mte.	8	4,1 ± 0,2	5	4,4 ± 0,3	9	4,2 ± 0,2	-		-
8-9 Mte.	7	4,1 ± 0,2	5	4,3 ± 0,2	7	4,3 ± 0,1	-		-
10-12 Mte.	-		3	4,3 ± 0,1	8	4,4 ± 0,2	3	5,0 ± 0,1	-
> 12 Mte.	3	4,3 ± 0,1	-		-		-		-

Tab. 7 : Hb_g-Werte (pg) - Gewichtsggruppe < 1500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaft		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Desk. P-Wert ≤ 0,05
	n ₁	m ± SEM	n ₂	m ± SEM	n ₃	m ± SEM	n ₄	m ± SEM	
0-2 Wo.	11	35,4 ± 0,5	8	39,6 ± 0,7	8	38,4 ± 2,5	-	-	1) : 2)
4-6 Wo.	11	32,0 ± 0,7	11	34,1 ± 0,5	9	31,8 ± 0,7	-	-	2) : 3)
2-3 Mte.	13	30,2 ± 1,1	10	31,8 ± 0,8	8	31,3 ± 0,9	-	-	-
4-5 Mte.	13	28,6 ± 0,7	11	29,9 ± 0,7	8	29,1 ± 0,7	-	-	-
6-7 Mte.	10	27,9 ± 0,7	7	28,9 ± 1,5	9	29,3 ± 0,9	-	-	-
8-9 Mte.	9	28,1 ± 1,4	6	29,2 ± 1,9	6	29,7 ± 1,2	-	-	-
10-12 Mte.	8	27,5 ± 0,7	7	27,1 ± 0,5	7	28,4 ± 0,6	-	-	-
> 12 Mte.	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 8 : Hb_p-Werte (pg) - Gewichtsguppe 1500 - 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsafte		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Desk. P-Wert $\leq 0,05$
	n ₁	m $\pm$ SEM	n ₂	m $\pm$ SEM	n ₃	m $\pm$ SEM	n ₄	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	13	34,2 $\pm$ 0,6	6	37,5 $\pm$ 0,9	23	33,9 $\pm$ 0,5	-		1) : 2), 2) : 3)
4-6 Wo.	10	32,3 $\pm$ 0,9	6	33,2 $\pm$ 1,5	24	32,2 $\pm$ 0,3	-		-
2-3 Mte.	14	29,9 $\pm$ 0,6	8	28,8 $\pm$ 0,6	23	30,2 $\pm$ 0,4	-		-
4-5 Mte.	12	28,5 $\pm$ 0,7	8	27,7 $\pm$ 0,8	21	28,0 $\pm$ 1,5	-		-
6-7 Mte.	14	28,8 $\pm$ 0,7	5	26,6 $\pm$ 0,2	18	31,1 $\pm$ 0,8	-		-
8-9 Mte.	9	28,7 $\pm$ 0,8	5	27,6 $\pm$ 1,0	20	30,4 $\pm$ 0,9	-		-
10-12 Mte.	8	27,8 $\pm$ 1,0	5	30,2 $\pm$ 1,6	22	28,0 $\pm$ 0,8	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 9 : Hb_T-Werte (pg) - Gewichtsgruppe > 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsafte		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Desk. P-Wert $\leq 0,05$
	n ₁	m $\pm$ SEM	n ₂	m $\pm$ SEM	n ₃	m $\pm$ SEM	n ₄	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	11	34,5 $\pm$ 0,9	4	35,3 $\pm$ 1,3	9	33,6 $\pm$ 0,8	-	-	-
4-6 Wo.	10	30,9 $\pm$ 0,7	-	-	9	32,9 $\pm$ 0,5	-	-	-
2-3 Mte.	10	31,2 $\pm$ 0,4	6	34,5 $\pm$ 5,2	10	29,5 $\pm$ 0,7	4	30,8 $\pm$ 1,4	-
4-5 Mte.	6	30,0 $\pm$ 0,7	-	-	9	29,9 $\pm$ 0,5	-	-	-
6-7 Mte.	8	28,4 $\pm$ 0,7	5	27,6 $\pm$ 1,4	10	29,1 $\pm$ 0,5	-	-	-
8-9 Mte.	6	29,7 $\pm$ 0,6	5	27,0 $\pm$ 0,5	7	30,0 $\pm$ 1,3	-	-	-
10-12 Mte.	-	-	3	28,3 $\pm$ 1,9	9	29,4 $\pm$ 1,0	3	25,7 $\pm$ 0,3	-
> 12 Mte.	3	29,7 $\pm$ 0,3	-	-	-	-	-	-	-

Tab.10: Hämatokrit (%) - Geburtsgewicht < 1500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaft		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskript.-Wert
	n ₁	m ± SEM	n ₂	m ± SEM	n ₃	m ± SEM	n ₄	m ± SEM	
0-2 Wo.	13	49 ± 2,5	9	45 ± 5,5	8	49 ± 2,4	-		-
4-6 Wo.	12	32 ± 0,7	12	30 ± 1,3	9	30 ± 2,1	-		-
2-3 Mte.	11	32 ± 1,0	11	31 ± 1,2	8	32 ± 1,2	-		-
4-5 Mte.	12	33 ± 1,3	10	33 ± 0,7	8	37 ± 1,6	-		-
6-7 Mte.	9	37 ± 0,6	8	35 ± 1,1	9	35 ± 1,2	-		-
8-9 Mte.	8	37 ± 1,2	7	35 ± 1,0	7	38 ± 1,5	-		-
10-12 Mte.	8	39 ± 1,0	8	39 ± 0,8	6	38 ± 0,8	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 11: Hämatokrit (%) - Geburtsgewicht 1500 - 2500 g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsafte		3) Mit Fe^{2+} -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Desk. P- Wert $\leq 0,05$
	n ₁	m $\pm$ SEM	n ₂	m $\pm$ SEM	n ₃	m $\pm$ SEM	n ₄	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	14	50 $\pm$ 2,0	6	52 $\pm$ 1,9	22	46 $\pm$ 1,6	-		-
4-6 Wo.	12	33 $\pm$ 1,9	6	34 $\pm$ 2,7	22	31 $\pm$ 0,8	-		-
2-3 Mte.	14	33 $\pm$ 1,2	8	33 $\pm$ 1,3	22	32 $\pm$ 0,7	-		-
4-5 Mte.	14	34 $\pm$ 1,4	8	35 $\pm$ 1,0	20	35 $\pm$ 0,8	-		-
6-7 Mte.	14	36 $\pm$ 0,8	4	33 $\pm$ 0,6	19	35 $\pm$ 0,7	-		-
8-9 Mte.	8	36 $\pm$ 1,1	5	34 $\pm$ 0,6	21	35 $\pm$ 0,8	-		-
10-12 Mte.	8	38 $\pm$ 1,3	5	37 $\pm$ 1,2	25	37 $\pm$ 0,5	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 12: Hämatokrit (%) - Geburtsgewicht > 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaft		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Desk. P-Wert
	n ₁	m ± SEM	n ₂	m ± SEM	n ₃	m ± SEM	n ₄	m ± SEM	
0-2 Wo.	10	49 ± 3,1	4	48 ± 2,9	9	49 ± 2,8	-	-	-
4-6 Wo.	10	34 ± 2,3	-	-	9	35 ± 2,6	-	-	-
2-3 Mte.	9	33 ± 1,2	4	34 ± 1,4	9	33 ± 1,1	5	34 ± 1,4	-
4-5 Mte.	4	31 ± 3,0	-	-	9	36 ± 1,8	-	-	-
6-7 Mte.	7	38 ± 1,6	5	36 ± 1,9	9	36 ± 1,1	-	-	-
8-9 Mte.	6	39 ± 1,6	5	35 ± 1,9	6	38 ± 1,7	-	-	-
10-12 Mte.	3	37 ± 2,0	3	34 ± 1,0	7	38 ± 1,4	3	43 ± 1,2	1):4), 2):4)
> 12 Mte.	3	39 ± 1,8	-	-	-	-	-	-	3):4)

Tab. 14: MCV-Werte (μm^3) - Geburtsgewicht 1500 - 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaft		3) Mit Fe^{2+} -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptorwert $\leq 0,05$
	n_1	$m \pm \text{SEM}$	n_2	$m \pm \text{SEM}$	n_3	$m \pm \text{SEM}$	n_4	$m \pm \text{SEM}$	
0-2 Wo.	5	$111 \pm 2,2$	-		-		-		-
4-6 Wo.	4	$100 \pm 2,0$	-		-		-		-
2-3 Mte.	8	$88 \pm 2,0$	-		-		-		-
4-5 Mte.	7	$80 \pm 2,0$	-		-		-		-
6-7 Mte.	3	$74 \pm 4,9$	-		-		-		-
8-9 Mte.	5	$79 \pm 1,7$	-		3	$86 \pm 1,3$	-		-
10-12 Mte.	5	$82 \pm 1,5$	-		8	$84 \pm 2,6$	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 15: MCV-Werte (μm^3) - Geburtsgewicht $> 2500\text{g}$

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaf		3) Mit Fe^{2+} -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n_1	$m \pm \text{SEM}$	n_2	$m \pm \text{SEM}$	n_3	$m \pm \text{SEM}$	n_4	$m \pm \text{SEM}$	
0-2 Wo.	-		-		-		-		-
4-6 Wo.	-		-		-		-		-
2-3 Mte.	4	$90 \pm 2,2$	-		-		4	$91 \pm 3,2$	-
4-5 Mte.	-		-		-		-		-
6-7 Mte.	5	$83 \pm 2,5$	-		-		-		-
8-9 Mte.	5	$81 \pm 2,3$	-		-		-		-
10-12 Mte.	3	$79 \pm 1,2$	-		3	$84 \pm 7,8$	3	$84 \pm 1,7$	-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 16: Serum-Eisen ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) - Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsafte		3) Mit Fe^{2+} -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n_1	$m \pm \text{SEM}$	n_2	$m \pm \text{SEM}$	n_3	$m \pm \text{SEM}$	n_4	$m \pm \text{SEM}$	
0-2 Wo.	3	87 ± 10	-		4	143 ± 25	-		-
4-6 Wo.	4	92 ± 8	-		5	120 ± 25	-		-
2-3 Mte.	7	82 ± 13	6	67 ± 5	8	89 ± 13	-		-
4-5 Mte.	11	47 ± 5	6	65 ± 5	10	76 ± 12	-		-
6-7 Mte.	10	73 ± 13	5	64 ± 18	6	57 ± 9	-		-
8-9 Mte.	6	63 ± 8	4	58 ± 13	3	55 ± 16	-		-
10-12 Mte.	6	86 ± 7	5	64 ± 15	5	56 ± 7	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		1):2), 1):3)

Tab. 17: Serum-Eisen ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) - Geburtsgewicht 1500 - 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaf		3) Mit Fe^{2+} -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n_1	m $\pm$ SEM	n_2	m $\pm$ SEM	n_3	m $\pm$ SEM	n_4	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	6	95 $\pm$ 9	-		8	99 $\pm$ 16	-		-
4-6 Wo.	9	107 $\pm$ 9	3	108 $\pm$ 14	19	105 $\pm$ 5	-		-
2-3 Mte.	14	62 $\pm$ 6	6	69 $\pm$ 14	22	87 $\pm$ 9	-		-
4-5 Mte.	13	52 $\pm$ 6	6	60 $\pm$ 9	19	80 $\pm$ 11	-		-
6-7 Mte.	11	54 $\pm$ 9	5	74 $\pm$ 18	13	64 $\pm$ 10	-		-
8-9 Mte.	6	59 $\pm$ 19	4	48 $\pm$ 7	19	58 $\pm$ 4	-		-
10-12 Mte.	7	49 $\pm$ 10	3	70 $\pm$ 8	24	70 $\pm$ 9	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 18: Serum-Eisen ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) - Geburtsgewicht $> 2500\text{g}$

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaf		3) Mit Fe^{2+} -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n_1	m $\pm$ SEM	n_2	m $\pm$ SEM	n_3	m $\pm$ SEM	n_4	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	3	97 $\pm$ 48	-		8	95 $\pm$ 15	-		-
4-6 Wo.	5	117 $\pm$ 12	-		8	120 $\pm$ 13	-		-
2-3 Mte.	6	54 $\pm$ 12	4	77 $\pm$ 6	8	87 $\pm$ 16	-		-
4-5 Mte.	5	48 $\pm$ 10	-		7	67 $\pm$ 14	-		-
6-7 Mte.	6	67 $\pm$ 14	4	47 $\pm$ 4	9	63 $\pm$ 14	-		-
8-9 Mte.	6	90 $\pm$ 15	4	67 $\pm$ 6	6	68 $\pm$ 7	-		-
10-12 Mte.	3	71 $\pm$ 2	-		8	60 $\pm$ 12	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 19 : Totale Eisenbindungskapazität ($\mu\text{g/dl}$) - Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaf		3) Mit Fe^{2+} -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n_1	m $\pm$ SEM	n_2	m $\pm$ SEM	n_3	m $\pm$ SEM	n_4	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	-		-		-		-		-
4-6 Wo.	4	247 $\pm$ 31	-		-		-		-
2-3 Mte.	3	252 $\pm$ 12	-		3	319 $\pm$ 38	-		-
4-5 Mte.	10	358 $\pm$ 19	-		6	369 $\pm$ 21	-		-
6-7 Mte.	9	330 $\pm$ 20	-		3	359 $\pm$ 26	-		-
8-9 Mte.	4	275 $\pm$ 15	-		3	333 $\pm$ 26	-		-
10-12 Mte.	5	369 $\pm$ 15	-		3	379 $\pm$ 53	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab.20 : Totale Eisenbindungskapazität ($\mu\text{g/dl}$) - Geburtsgewicht 1500 - 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaf		3) Mit Fe^{2+} -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n_1	m $\pm$ SEM	n_2	m $\pm$ SEM	n_3	m $\pm$ SEM	n_4	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	3	233 $\pm$ 28	-		-		-		-
4-6 Wo.	7	216 $\pm$ 17	-		12	254 $\pm$ 15	-		-
2-3 Mte.	11	286 $\pm$ 22	3	359 $\pm$ 20	14	305 $\pm$ 16	-		-
4-5 Mte.	8	359 $\pm$ 27	4	358 $\pm$ 16	14	320 $\pm$ 12	-		-
6-7 Mte.	10	367 $\pm$ 28	3	405 $\pm$ 2	10	294 $\pm$ 16	-		2) : 3)
8-9 Mte.	4	363 $\pm$ 21	-		16	343 $\pm$ 14	-		-
10-12 Mte.	5	375 $\pm$ 27	-		16	356 $\pm$ 20	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 21: Totale Eisenbindungskapazität ($\mu\text{g/dl}$) - Geburtsgewicht $> 2500\text{g}$

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaf		3) Mit Fe^{2+} -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n_1	m $\pm$ SEM	n_2	m $\pm$ SEM	n_3	m $\pm$ SEM	n_4	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	-		-		3	205 $\pm$ 10	-		-
4-6 Wo.	5	208 $\pm$ 10	-		6	249 $\pm$ 30	-		-
2-3 Mte.	5	305 $\pm$ 43	-		6	323 $\pm$ 35	-		-
4-5 Mte.	4	329 $\pm$ 13	-		6	326 $\pm$ 20	-		-
6-7 Mte.	5	332 $\pm$ 20	-		9	324 $\pm$ 24	-		-
8-9 Mte.	6	355 $\pm$ 24	3	337 $\pm$ 36	5	343 $\pm$ 24	-		-
10-12 Mte.	3	308 $\pm$ 43	-		4	392 $\pm$ 36	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 22: Transferrin (mg/dl) - Geburtsgewicht < 1500

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaft		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert ≤ 0,05
	n ₁	m ± SEM	n ₂	m ± SEM	n ₃	m ± SEM	n ₄	m ± SEM	
0-2 Wo.	-		-		-		-		-
4-6 Wo.	-		-		3	181 ± 11,6	-		-
2-3 Mte.	-		6	265 ± 22,4	4	260 ± 13,4	-		-
4-5 Mte.	4	292 ± 18,4	8	298 ± 15,7	6	375 ± 13,6	-		-
6-7 Mte.	3	385 ± 85,6	5	328 ± 33,0	5	382 ± 20,6	-		1) : 3), 2) : 3)
8-9 Mte.	3	304 ± 19,7	3	325 ± 52,7	-		-		-
10-12 Mte.	3	349 ± 51,1	4	314 ± 33,0	4	294 ± 18,1	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 23: Transferrin (mg/dl) - Geburtsgewicht 1500 - 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaf		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq$ 0,05
	n ₁	m $\pm$ SEM	n ₂	m $\pm$ SEM	n ₃	m $\pm$ SEM	n ₄	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	-		-		10	200 $\pm$ 7,7	-		-
4-6 Wo.	-		4	181 $\pm$ 9,7	11	218 $\pm$ 10,8	-		-
2-3 Mte.	4	246 $\pm$ 25,7	5	362 $\pm$ 12,1	16	275 $\pm$ 11,0	-		1) : 2), 2) : 3)
4-5 Mte.	-		5	377 $\pm$ 21,2	16	307 $\pm$ 15,6	-		2) : 3)
6-7 Mte.	3	363 $\pm$ 87,7	4	338 $\pm$ 31,7	10	299 $\pm$ 22,0	-		-
8-9 Mte.	-		4	331 $\pm$ 33,1	17	327 $\pm$ 13,8	-		-
10-12 Mte.	3	315 $\pm$ 8,8	3	327 $\pm$ 23,1	17	288 $\pm$ 11,3	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 24: Transferrin (mg/dl) - Geburtsgewicht > 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaf		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n ₁	m $\pm$ SEM	n ₂	m $\pm$ SEM	n ₃	m $\pm$ SEM	n ₄	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	-		-		3	193 $\pm$ 16,3	-		-
4-6 Wo.	-		-		7	241 $\pm$ 25,7	-		-
2-3 Mte.	-		3	317 $\pm$ 48,2	10	266 $\pm$ 19,6	-		-
4-5 Mte.	-		-		6	295 $\pm$ 24,5	-		-
6-7 Mte.	-		-		8	313 $\pm$ 23,6	-		-
8-9 Mte.	-		-		7	294 $\pm$ 11,2	-		-
10-12 Mte.	-		-		4	318 $\pm$ 21,6	-		-
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 25: Ferritin (ng/ml) - Geburtsgewicht $\leq$ 1500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaft		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq$ 0,05
	n ₁	m $\pm$ SEM	n ₂	m $\pm$ SEM	n ₃	m $\pm$ SEM	n ₄	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	9	116 $\pm$ 25,6	8	125 $\pm$ 40,0	11	146 $\pm$ 27,2	-		-
4-6 Wo.	10	127 $\pm$ 34,3	9	185 $\pm$ 50,4	14	127 $\pm$ 29,4	-		-
2-3 Mte.	11	83 $\pm$ 26,5	10	36 $\pm$ 8,6	13	57 $\pm$ 12,6	-		-
4-5 Mte.	12	8 $\pm$ 1,5	11	17 $\pm$ 3,2	14	28 $\pm$ 5,8	-		1) : 3)
6-7 Mte.	11	6 $\pm$ 2,1	6	12 $\pm$ 2,6	14	17 $\pm$ 3,6	-		1) : 3)
8-9 Mte.	8	8 $\pm$ 1,5	5	11 $\pm$ 3,2	12	14 $\pm$ 1,6	-		-
10-12 Mte.	8	7 $\pm$ 2,0	6	12 $\pm$ 3,0	12	17 $\pm$ 2,4	-		1) : 3)
> 12 Mte.	3	11 $\pm$ 2,5	-		-		-		-

Tab. 26: Ferritin (ng/ml) - Geburtsgewicht 1500 - 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaf		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n ₁	m $\pm$ SEM	n ₂	m $\pm$ SEM	n ₃	m $\pm$ SEM	n ₄	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	16	147 $\pm$ 30,0	6	190 $\pm$ 29,6	17	186 $\pm$ 39,0	-		-
4-6 Wo.	13	94 $\pm$ 18,7	7	121 $\pm$ 36	19	192 $\pm$ 47,6	-		-
2-3 Mte.	16	36 $\pm$ 10,1	8	31 $\pm$ 10,2	19	44 $\pm$ 8,4	-		-
4-5 Mte.	15	20 $\pm$ 6,1	7	10 $\pm$ 2,9	18	27 $\pm$ 4,3	-		2):3)
6-7 Mte.	14	5 $\pm$ 0,8	5	12 $\pm$ 2,2	15	24 $\pm$ 4,1	-		1):3)
8-9 Mte.	10	6 $\pm$ 1,1	4	10 $\pm$ 1,9	19	24 $\pm$ 3,5	-		1):3)
10-12 Mte.	7	5 $\pm$ 1,1	6	15 $\pm$ 0,9	23	28 $\pm$ 2,7	-		1):3)
> 12 Mte.	-		-		-		-		-

Tab. 27: Ferritin (ng/ml) - Geburtsgewicht > 2500g

Alter	1) Ohne Eisentherapie		2) Mit Häminsaft		3) Mit Fe ²⁺ -Sulfat		4) Gestillte Kinder		Deskriptiver P-Wert $\leq 0,05$
	n ₁	m $\pm$ SEM	n ₂	m $\pm$ SEM	n ₃	m $\pm$ SEM	n ₄	m $\pm$ SEM	
0-2 Wo.	11	151 $\pm$ 17,6	-		9	246 $\pm$ 52,8	-		-
4-6 Wo.	9	135 $\pm$ 27,7	-		9	153 $\pm$ 28,9	-		-
2-3 Mte.	10	71 $\pm$ 18,8	4	67 $\pm$ 44,9	9	58 $\pm$ 12,2	6	71 $\pm$ 16,0	-
4-5 Mte.	4	22 $\pm$ 4,6	-		9	27 $\pm$ 5,7	4	34 $\pm$ 18,1	-
6-7 Mte.	6	30 $\pm$ 10,6	6	24 $\pm$ 7,6	10	30 $\pm$ 6,1	3	35 $\pm$ 25,6	-
8-9 Mte.	6	8 $\pm$ 2,7	5	14 $\pm$ 5,0	8	26 $\pm$ 4,2	-		1):3), 2):3)
10-12 Mte.	3	6 $\pm$ 2,3	-		9	21 $\pm$ 3,1	4	22 $\pm$ 8,4	-
> 12 Mte.	3	8 $\pm$ 2,7	-		-		-		-

Tab. 28: Signifikant höhere Werte von verschiedenen Parametern bei den Vergleichsgruppen

(① = Gruppe ohne Eisentherapie, ② = Häminsäuregruppe, ③ = Fe^{2+} -Sulfatgruppe, ④ = Gestillte Kinder)

Alter/Parameter	Geburtsgewicht < 1500g	Vgl.-Gr.	1500 - 2500g	Vgl.-Gr.	> 2500g	Vgl.-Gr.
0 - 2. Lebenswoche Hb_E	$39,6 \pm 0,7 \mu\text{g}$	① : ② ② : ③	$37,5 \pm 0,9 \mu\text{g}$	① : ② ② : ③		
4. - 6. Lebenswoche Hb_E	$34,1 \pm 0,5 \mu\text{g}$	② : ③				
2. - 3. Lebensmonat "transferrin			$362 \pm 12,1 \text{ mg/dl}$	① : ② ② : ③		
4. - 5. Lebensmonat Transferrin	$375 \pm 13,6 \text{ mg/dl}$	① : ③ ② : ③	$377 \pm 21,2 \text{ mg/dl}$	② : ③		
6. - 7. Lebensmonat TEBK			$405 \pm 2 \mu\text{g/dl}$	② : ③		
8. - 9. Lebensmonat MCV	$85 \pm 0,6 \mu\text{m}^3$	② : ③				
10. - 12. Lebensmonat SE	$86 \pm 7 \mu\text{g/100ml}$	① : ③ ① : ②				
Hk					$43 \pm 1,2\%$	① : ④ ② : ④ ③ : ④

Tab. 29: Signifikant höhere Ferritinwerte bei der Fe²⁺-Sulfatgruppe

(① = Gruppe ohne Eisentherapie, ② = Häminsaftherapie, ③ = Fe²⁺-Sulfatgruppe, ④ = Gestillte Pat.)

Alter	Geburtsgewicht < 1500g	Vgl.-Gr.	1500 - 2500g	Vgl.-Gr.	>2500g	Vgl.- Gruppe
4. - 5. Lebensmonat	28 ± 5,8ng/ml	① : ③	27 ± 4,3ng/ml	② : ③		
6. - 7. Lebensmonat	17 ± 3,6ng/ml	① : ③	24 ± 4,1ng/ml	① : ③		
8. - 9. Lebensmonat			24 ± 3,5ng/ml	① : ③	26 ± 4,2ng/ml	① : ③ ② : ③
10. - 12. Lebensmonat	17 ± 2,4ng/ml	① : ③	28 ± 2,7ng/ml	① : ③		

Tab. 30: Normalwerte bei Kindern von 2 - 14 Jahren

Alter	Hb (g/dl)	Ery (Mill/ mm ³)	Hb _E (pg)	Hk (%)	MCV (μm^3)	Retikulo- zyten (%)	BKS (mm/n. 1 Std)	SE ($\mu\text{g}/$ 100ml)	Trans- ferrin (mg/dl)	Ferritin (ng/ml)	Pat. Nr.
2 J.	13	4,24	30	-	-	-	7	24	-	34	1
3 J.	13,6	5	27	93	86	-	18	42	245	44	2
3 J.	13,6	4,34	31	-	-	-	7	178	-	32	3
3 J.	12,7	5,3	24	44	85	-	-	80	384	19	4
3 J.	14,9	5,6	27	48	86	29	2	166	-	4	5
3 J.	13	5	26	44	89	10	34	-	350	34	6
4 J.	13,3	4,2	32	38	89	-	28	50	267	30	7
5 J.	13,1	4,9	27	46	94	21	3	77	253	37	8
5 J.	12,5	4,0	31	40	-	14	11	52	-	17	9
5 J.	12,9	4,9	26	40	83	-	12	-	272	44	10
5 J.	13,8	4,5	34	-	-	-	-	150	-	16	11
5 J.	14,9	5,2	29	47	89	15	18	-	281	-	12
5 J.	12,9	4,2	31	44	-	-	8	118	-	6	13
5 J.	12,3	4,0	31	-	-	-	5	66	225	42	14
5 J.	12,7	4,7	27	43	91	25	6	66	291	36	15
5 J.	12,6	5	25	44	90	-	18	37	302	23	16
6 J.	13,2	4,56	29	-	-	-	17	111	321	34	17
6 J.	15,3	5,6	27	45	84	-	-	76	340	12	18
6 J.	12,5	3,84	32	-	-	-	18	91	285	20	19
6 J.	12,7	4,5	28	38	86	-	-	101	278	26	20

Fortsetzung von Tab. 20: Normalwerte bei Kindern von 2 - 14 Jahren

Alter	Hb (g/dl)	Ery (Mill/ mm ³)	Hb _E (pg)	Hk (%)	MCV (μm^3)	Retikulo- zyten (%)	BKS (mm/n. 1 Std.)	SE ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	Trans- ferrin (mg/dl)	Ferritin (ng/ml)	Pat.- Nr.
6 J.	14,5	4,65	31	-	-	-	4	194	295	40	21
7 J.	12,8	4,60	28	42	90	22	29	95	254	40	22
7 J.	13	4,60	28	42	91	9	-	79	254	52	23
7 J.	11,6	4	29	-	-	-	-	104	-	50	24
7 J.	14,2	5	-	42	-	21	-	113	-	16	25
7 J.	11,2	3,5	32	32	-	37	-	58	-	11	26
8 J.	15,1	4,6	33	-	-	-	6	98	-	21	27
8 J.	13,2	4,36	30	-	-	-	4	42	190	22	28
8 J.	14,4	5,4	27	45	84	-	-	43	300	14	29
9 J.	14,2	4,5	32	-	-	-	-	40	-	16	30
9 J.	15	5,7	26	49	86	39	20	25	340	32	31
9 J.	14	4,6	31	-	-	-	-	91	322	50	32
9 J.	14,3	5,3	27	45	85	-	4	-	-	74	33
10 J.	13,1	4,6	29	38	-	29	12	58	-	46	34
11 J.	12,7	4,1	31	-	-	-	-	75	-	14	35
11 J.	14,7	5,8	26	52	89	-	-	44	-	41	36
12 J.	13,8	4,4	31	-	-	-	12	23	-	100	37
12 J.	14,2	5,4	26	47	90	-	25	65	340	20	38
13 J.	14,9	4,4	31	-	-	-	12	121	-	26	39
13 J.	12,3	3,86	32	-	-	-	27	94	275	34	40
13 J.	14,7	5,1	29	-	-	-	-	182	330	22	41
m $\pm$ SEM	13,5 $\pm 0,2$	4,68 $\pm 0,09$	29,1 $\pm 0,4$	45 $\pm 2,2$	88 $\pm 0,7$	23 $\pm 2,8$	13 $\pm 1,7$	85 $\pm 7,4$	291 $\pm 9,1$	31 $\pm 18,4$	-

Tab. 31: Nebenwirkungen unter Häminsaft- und Fe²⁺-Sulfat-Therapie

Häminsaft-Gruppe					Fe ²⁺ -Sulfat-Gruppe				
Ursprüngl. Teilnehmerzahl	insges.	Geb.Gew. < 1500g	Geb.Gew. 1500 - 2500g	Geb.Gew. > 2500g	insges.	Geb.Gew. < 1500g	Geb.Gew. 1500 - 2500g	Geb.Gew. > 2500g	
Anzahl (%)	26 (100%)	12 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	51 (100%)	14 (100%)	27 (100%)	10 (100%)	
Ausfall [†] Anzahl (%)	11 (42%)	5 (42%)	3 (38%)	3 (50%)	8 (16%)	7 (50%)	-	1 (10%)	
Kontinuierliche Teilnehmerzahl	15 (58%)	7 (58%)	5 (62%)	3 (50%)	43 (84%)	7 (50%)	27 (100%)	9 (90%)	
Erbrechen Anzahl (%)	4 (15%)	2 (17%)	2 (25%)	-	6 (12%)	1 (7%)	4 (15%)	1 (10%)	
Obstipation Anzahl (%)	3 (12%)	1 (8%)	1 (13%)	1 (17%)	7 (13%)	2 (14%)	4 (15%)	1 (10%)	
Diffuse gastrointest. Beschw. Anzahl (%)	3 (12%)	2 (17%)	-	1 (17%)	3 (6%)	1 (7%)	1 (3%)	1 (10%)	

[†]) wegen mangelnder Compliance

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Ch. Bender-Götze für die Überlassung des Themas und die Förderung der vorliegenden Arbeit.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Frau Schubert-Fritschle vom ISB-Institut Klinikum Großhadern.

Lebenslauf

Geboren am 19.12.1944 in Kempten/Allgäu. 1950 bis 1957 Besuch der Volksschule Kempten und Großkarolinenfeld, sowie von 1957 bis 1960 der Handelsschule Rosenheim. Anschließend Berufstätigkeit als Stenotypistin und Sekretärin, gleichzeitig von 1968 bis 1971 Besuch eines Abendgymnasiums in München und Abschluß mit dem Abitur 1971.

1971 bis 1979 Studium der Humanmedizin und Soziologie an der Universität München. Approbation im Mai 1979.

1979 bis 1985 Assistenzärztin in den Kreiskrankenhäusern Bogen (Chirurgische Abteilung) und Berchtesgaden (Innere Abteilung) und in der Klinik Wendelstein (BfA), Bad Aibling, sowie in der Praxis Dr. M. Schinkel, Reit im Winkl.

